



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. ° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA CON RESPUESTA INADECUADA A TRATAMIENTO CON ETANERCEPT, INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Akram Hernández Vásquez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
6. Gabriel Vidal Domínguez – Médica Anestesióloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
7. María Patricia Ramos Valencia - Médica Reumatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada al tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 021-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
FARME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
CDEC	Canadian Drug Expert Committe
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Espondilitis anquilosante
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisiones sistemáticas

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
<u>A. ANTECEDENTES</u>	8
<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	9
<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</u>	11
<u>III. METODOLOGÍA</u>	13
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	13
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	14
<u>IV. RESULTADOS</u>	15
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	16
<u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	18
<u>i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	18
<u>ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	19
<u>iii. ENSAYOS CLÍNICOS</u>	21
<u>iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES</u>	25
<u>V. DISCUSIÓN</u>	26
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	28
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	30
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	31
<u>ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA</u>	34

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad articular inflamatoria crónica que pertenece al grupo de artropatías seronegativas. Se presenta con mayor frecuencia entre los 16 y 35 años. Clásicamente afecta la columna vertebral, pero puede ocurrir una artritis aguda transitoria de articulaciones periféricas en el 50 % de los pacientes y afectar los ojos, pulmones, corazón o riñones.
- El diagnóstico de EA se basa en manifestaciones clínicas y criterios radiográficos. Los criterios modificados de New York 1984 y el *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) son los más usados para diagnosticar EA. Luego del diagnóstico es indispensable evaluar el grado de actividad de la EA. Así, el BASDAI (sigla del inglés *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) junto con el ASDAS (sigla del inglés *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) son escalas de referencia para valorar el grado de inflamación de la EA. Asimismo, se recomienda evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, para lo cual se han utilizado diversos instrumentos, entre los que se incluyen cuestionarios específicos como el *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL).
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y terapias biológicas para el tratamiento de la EA como los anti-TNF. No obstante, algunos pacientes que presentan falla al tratamiento con tres anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab) pueden requerir nuevas alternativas terapéuticas.
- Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleuquina 17 A que ha sido autorizado para su comercialización en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Medicamentos, y en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placa.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada al tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab.
- En el presente dictamen se incluye la revisión de la literatura publicada a la fecha (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados con respecto al uso de secukinumab según la pregunta PICO formulada. Se incluyeron una guía de práctica clínica (GPC), cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), un ensayo clínico aleatorizado

(ECA) fase III (MEASURE 2), el cual ha sido considerado como la evidencia central del presente dictamen, y un estudio observacional derivado del MEASURE 2.

- El estudio MEASURE 2 es de fase III, aleatorizado, y de doble ciego, que comparó el uso de secukinumab en dos diferentes dosis (150 mg o 75 mg) vs. placebo con un 39 % de pacientes en cada grupo que tenían el antecedente de respuesta inadecuada a un anti-TNF. Los desenlaces del estudio fueron medidos a la semana 16 y se obtuvo un promedio de cambio en el BASDAI (desenlace de interés para la pregunta PICO) de -2.19 ± 0.25 con secukinumab a dosis de 150 mg, y -0.85 ± 0.25 con placebo ($p < 0.001$), cifra que no alcanzó reducir el 50 % del valor inicial (6.6 ± 1.5) para ser considerado como una respuesta adecuada al tratamiento. La evaluación de la calidad de vida mediante el SF-36 componente físico (no se utilizó una escala multidimensional) mostró diferencias significativas comparadas con placebo, y el ASQoL encontró un cambio promedio respecto al basal de -4.00 ± 0.53 en pacientes tratados con secukinumab 150 mg vs. -1.37 ± 0.53 de pacientes tratados con placebo. Finalmente, el perfil de seguridad con resultados a las 16 semanas, no mostró diferencias significativas entre secukinumab y placebo.
- Un estudio observacional, con seguimiento de los pacientes del estudio MEASURE 2 a las 156 semanas, reportó un 9 % de participantes que no continuaron con el tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el tratamiento y un 6 % lo hicieron por falta de eficacia en el grupo que recibió secukinumab 150 mg. Los eventos adversos de especial interés que se reportaron fueron infecciones e infestaciones graves (1.5 %), enfermedad de Crohn (0.6 %), colitis ulcerativa (0.6 %), e infecciones candidiásicas (1.0 %).
- Las ETS realizadas por agencias internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias consideran a secukinumab como una opción terapéutica en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia convencional sin especificar el número de anti-TNF con respuesta inadecuada, y condicionan el uso de secukinumab a una reducción en el precio del producto que mejore su costo-efectividad.
- En síntesis, los resultados del estudio MEASURE 2 incluyen a un 40 % de pacientes con respuesta inadecuada a no más de un anti-TNF, por lo cual este estudio no permite responder a la pregunta PICO del presente dictamen que incluye una población con respuesta inadecuada hasta tres anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab). Adicionalmente a ello, el estudio MEASURE 2 presenta limitaciones entre las cuales se incluyen: un tiempo de seguimiento demasiado corto (16 semanas), la medición de eficacia sobre un desenlace primario (ASAS20) que no ha sido previamente validado y no es el recomendado por las guías de práctica clínica o evaluaciones de tecnología sanitaria, la medición de la calidad de vida basada únicamente en el componente físico del SF-36 sin incluir todos los componentes del mismo, y un

intervalo de confianza cuyo límite inferior se encuentra por debajo del límite de la significancia clínica en la escala BASDAI (reducción en dos o más unidades) respecto al pretratamiento.

- Siendo así, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto de secukinumab aún contra placebo, sobre desenlaces clínicos de relevancia para el paciente con EA activa con respuesta inadecuada a anti-TNF, tales como, una reducción del 50 % en la puntuación del valor pretratamiento o en dos o más unidades en el BASDAI, y una reducción en la escala análoga visual de dolor de espalda de 2 cm o más, luego de 16 semanas de tratamiento. En tal sentido, no se tiene certeza de los beneficios que se obtendrían frente a otras alternativas, por lo que, el uso prolongado de secukinumab hace que se presente como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad incierto para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada al tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de secukinumab comparado con placebo o la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada a tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por la Dra. Rocío Gamboa Cárdenas, médica especialista en reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico secukinumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Almenara:

P	Paciente varón adulto con Espondilitis Anquilosante con respuesta inadecuada al tratamiento con uno o más anti TNF (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) (BASDAI > 4)
I	Secukinumab (SC) Dosis de carga: 150 mg / sem (0, 1, 2, 3, 4) Dosis de mantenimiento: 150 mg / mes (por 5 meses más)
C	Etanercept – petitorio Adalimumab – Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 / Dic 2016
O	Eficacia: BASDAI; ASAS Calidad de vida medido por ASQoL; SF-36 Evento adverso: No reactivación de tuberculosis Conveniencia: menor número de aplicaciones (luego de la inducción) Costo - efectivo: menor valor terapia anual

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, además, facilitará el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

P	Paciente adulto con espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada a tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab
----------	---

I	Secukinumab 150 mg a la semana 0, 1, 2, 3, y 4 como dosis de carga por vía subcutánea, seguida de una dosis de mantenimiento de 150 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea
C	Placebo o mejor terapia de soporte
O	Clinimetría: BASDAI, ASDAS, HQ-DAI Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad articular inflamatoria crónica perteneciente al grupo de las artropatías seronegativas (antígeno reumatoideo negativo) que se manifiesta por dolor de espalda y rigidez vertebral progresiva (Sanhuesa Z et al., 2016). Su etiología es desconocida, sin embargo, está asociada con el antígeno HLA-B27 (Taurog and Carter 2015). En Norteamérica el 90 % de pacientes con EA son HLA-B27 positivo, pero solo 5 % de la población con HLA-B27 desarrolla la enfermedad (Taurog and Carter 2015, Weisman 2011).

A nivel mundial, se estima que la EA afecta a uno de cada 100 adultos y en los EE. UU., tiene una prevalencia de 0.3 % a 1.5 %. En Perú, el estudio RESPONDIA realizado en pacientes con espondiloartritis usuarios del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, encontró que el diagnóstico de mayor frecuencia fue la EA (53 %) (Chaves-Corrales et al. 2008). El inicio de la enfermedad es con mayor frecuencia entre los 16 y 35 años, siendo inusual el desarrollo de una EA en menores de diez años y mayores de 40 años (Weisman 2011). Según la zona de afectación, es considerada una enfermedad propia de la columna vertebral, pero puede ocurrir una artritis aguda transitoria de articulaciones periféricas en el 50 % de los casos; asimismo, se pueden ver afectados los ojos, pulmones, corazón o riñones (Taurog and Carter 2015).

El diagnóstico de EA se basa en manifestaciones clínicas y criterios radiográficos ante la ausencia de pruebas de laboratorio que permitan establecer el diagnóstico de EA (Weisman 2011). Los criterios modificados de New York 1984 son los criterios más usados para diagnosticar la EA. Dentro de los criterios se incluyen tres criterios clínicos (dolor lumbosacro y rigidez durante más de tres meses que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo; limitación de la movilidad de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal; y, limitación de la expansión torácica en relación con la edad y sexo), y un criterio radiológico (sacroileítis bilateral de grado ≥ 2 o sacroileítis unilateral de grado 3 y 4). El diagnóstico definitivo de EA se establece con la presencia de un criterio radiológico y al menos un criterio clínico, y un diagnóstico probable con la presencia de tres criterios clínicos o del criterio radiológico. Otros criterios de clasificación se han desarrollado para aplicarlos en investigaciones, tales como, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, como, por ejemplo, el *Assessment*

of *SpondyloArthritis International Society* (ASAS) que brinda criterios diagnósticos antes de la aparición de hallazgos radiográficos positivos (Weisman 2011, Taurog and Carter 2015). No obstante, estos criterios diagnósticos no han sido validados para su uso en población general (Weisman 2011).

Luego del diagnóstico es indispensable evaluar el grado de actividad de la EA con el objetivo de identificar y tratar adecuadamente a los pacientes con riesgo de un peor desenlace clínico (López-González and Hernández-García 2014). Así, el BASDAI (sigla del inglés *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) junto con el ASDAS (sigla del inglés *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) son escalas de referencia para valorar el grado de inflamación de la EA (Garrett et al. 1994, van der Heijde et al. 2009, Sellas et al. 2017).

El BASDAI incluye seis preguntas relacionadas con los síntomas característicos de la EA: fatiga o cansancio, dolor corporal, dolor o inflamación articular periférica, dolor a la digito presión, entesitis y rigidez matutina. Esta escala tiene un rango entre 0 y 10, donde un puntaje de 10 indica una actividad muy severa, y un puntaje de 4 o más indica enfermedad activa (Yu 2018, Zochling 2011). El BASDAI es la escala recomendada para evaluar respuesta a tratamientos con anti-TNF en pacientes con EA, diversos organismos reguladores requieren su uso para fines terapéuticos, y se ha definido una reducción en al menos 50 % en el puntaje como una respuesta al tratamiento (Zochling 2011). Respecto a la escala ASDAS es una medida compuesta de actividad de enfermedad. A diferencia del BASDAI, el ASDAS incluye información sobre niveles de reactantes de fase aguda y de parámetros clínicos (puntaje global y preguntas usadas en el BASDAI) caracterizando a la EA en inactiva, moderada, alta o muy alta actividad (Yu 2018).

Igualmente, se recomienda evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, para lo cual se han utilizado diversos instrumentos, entre los que se incluyen cuestionarios específicos como el *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL), el *Patient Generated Index* (PGI), el *Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (EASi-QoL), o el *Ankylosing Spondylitis Arthritis Impact Measurement Scales 2* (AS-AIMS 2) (Kotsis et al. 2014); y algunos inespecíficos como el *Short Form-36* (SF-36), el *Short Form-12* (SF-12), o EuroQoL (Haywood et al., 2002, Yang et al., 2016). Con respecto al ASQoL, es un instrumento diseñado para evaluar tanto la capacidad funcional como la afectación de los dominios sociales y psicológicos que provoca la EA. Consta de 18 preguntas con respuestas dicotómicas (Sí/No, puntuándose como 1 y 0, respectivamente) con una escala que tiene un rango entre 0 y 18, donde un puntaje de 18 indica la peor calidad de vida (Doward et al., 2003), sin embargo, no se ha definido cuál es la diferencia mínima clínicamente relevante cuando se emplea el ASQoL para medir eficacia de las intervenciones.

Respecto al tratamiento de la EA, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y terapias biológicas. Dentro de las terapias biológicas

aprobadas en el contexto de EsSalud, se dispone de adalimumab como una alternativa de tratamiento en pacientes con EA con respuesta inadecuada a dos anti-TNF (Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación (IETSI) 2016). Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que presentan falla al tratamiento con tres anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab). Por lo tanto, es necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas, basadas en un cambio de fármaco con mecanismo de acción distinta a los anti-TNF, presentan un mejor beneficio clínico neto en pacientes que por sus características clínicas y severidad de enfermedad sean candidatos a recibirlas.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de secukinumab en el tratamiento de EA activa con respuesta inadecuada al tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleuquina 17 A. Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/k producido en células ováricas de hámster chino que se une selectivamente y neutraliza la interleuquina 17A (IL-17A). El mecanismo de acción es mediante la inhibición del receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y de mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria (European Medicines Agency (EMA) 2017a).

Secukinumab ha sido autorizado para su comercialización en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), y en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placa (European Medicines Agency (EMA) 2017a, U. S. Food Drug Administration (FDA) 2016).

En pacientes con EA, la dosis recomendada es de 150 mg por vía subcutánea en la semana 0, 1, 2, 3 y 4, y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. La respuesta clínica se alcanza hacia las 16 semanas de tratamiento y se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta luego de las 16 semanas (European Medicines Agency (EMA) 2017a). Del mismo modo, el inserto del medicamento considera que algunos pacientes con una respuesta

parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas (European Medicines Agency (EMA) 2017a).

En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada la comercialización de dos presentaciones de secukinumab para administración subcutánea: Cosentyx 150 mg con registro sanitario R.S.: BE01029 (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) 2018b); y, Cosentyx 150 mg/ml con registro sanitario R.S.: BE01030 (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) 2018c), ambas hasta el 30 de noviembre de 2020.

Según la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), no existe precio de referencia para Cosentyx (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) 2018a), por lo cual no es posible establecer el costo total del tratamiento. En el Reino Unido, dos jeringas precargadas con secukinumab 150 mg cuestan £1,218.78¹ que equivalen a S/ 5441.85 (Tipo de cambio: 1 libra esterlina=4.465 soles)². Para la dosis solicitada de 150 mg a la semana 0, 1, 2, 3, y 4, y 150 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea, el costo de secukinumab por seis meses asciende a S/ 27209.25 por paciente.

III.

¹Fuente del precio de secukinumab en el Reino Unido: http://hosted.bmj.com/cosentyx-uk;https://www.novartis.co.uk/sites/www.novartis.co.uk/files/media-library/documents/Cosentyx%20Combined%20PI_Aug%202017.pdf

²Fuente del tipo de cambio consultado el 12 de junio de 2018:

https://www.sbs.gob.pe/app/pp/SISTIP_PORTAL/Paginas/Publicacion/TipoCambioPromedio.aspx

IV. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de secukinumab comparado con placebo o la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada a tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab. Asimismo, con el propósito de complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible por entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se empleó el motor de búsqueda para las bases de datos bibliográficas de PubMed, MEDLINE vía OVID, EMBASE, *Cochrane Library*, y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), y en el metabuscador de medicina basada en evidencia *Turning Research Into Practice* (TRIP). Se realizó adicionalmente, una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *National Guideline Clearinghouse* (NGC) de los Estados Unidos, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, el Ministerio de Salud de Perú, y de sociedades o asociaciones especializadas en reumatología: *American College of Rheumatology*, *European League Against Rheumatism*, *British Society for Rheumatology*, *Canadian Rheumatology Association*, *International League of Associations for Rheumatology*, *Pan American League of Associations for Rheumatology*, y la Sociedad Española de Reumatología.

Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones et al. 2014).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las

estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica, se describen en el Anexo 1.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

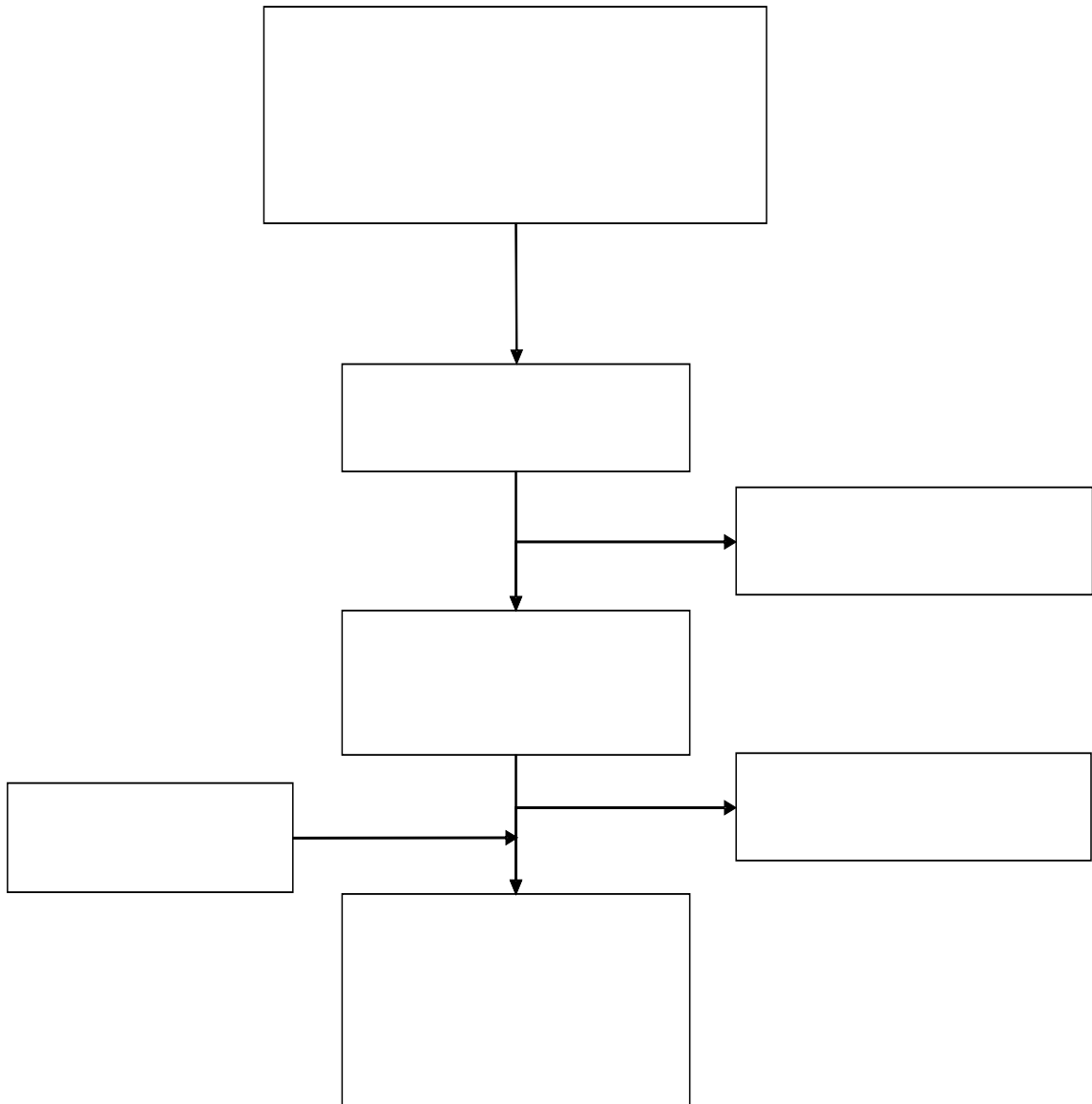
Los registros obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias EndNote™ X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron y eliminaron duplicados. Seguidamente, se generó un archivo con extensión "Refman RIS" el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guarden relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que serán evaluados a texto completo.

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso que las RS identificadas fueran de baja calidad o no solo incluyeran ECA fase III, se optará por extraer y evaluar de forma independiente los ECA fase III identificados en dichas RS.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 27 de abril de 2018.

V. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica, sin restricción temporal, relacionada al uso de secukinumab comparado con placebo o la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada a tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab.

En la presente sinopsis se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión:

Guías de práctica clínica (GPC)

Incluidos:

- National Institute for Health and Care Excellence. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG65].

No incluidos:

Las siguientes GPC brindan recomendaciones acerca del tratamiento de la espondilitis anquilosante; sin embargo, las fechas de elaboración son previas a la publicación del estudio MEASURE 2 y las recomendaciones planteadas abarcan hasta una falta de respuesta a un segundo anti-TNF, por lo cual no permitiría responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- Consejo de Salubridad General. Guía de Referencia Rápida: Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-356-10.
- Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. 2015.
- American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol, 68(2), 282-298.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

Incluidos:

- NICE. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors. Technology appraisal guidance [TA407].
- Scottish Medicines Consortium. Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1159/16).

- CADTH Canadian Drug Expert Committee. 2016. Final Recommendation: Secukinumab (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Ankylosing Spondylitis.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en espondilitis anquilosante. PT-SECUKINUMAB_EA/V1/18032016 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016).

Ensayos clínicos

Incluidos:

Ensayo clínico MEASURE 2:

- Baeten et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2534-48.

Estudios observacionales

Incluidos:

La siguiente publicación se deriva del MEASURE 2 y se trata de un estudio observacional que siguió a los pacientes luego de las 16 semanas. Es un estudio observacional por la pérdida de la aleatorización inicial y no tener un grupo de comparación. No obstante, sus resultados a los tres años de seguimiento serían de interés para evaluar la seguridad de secukinumab:

- Marzo-Ortega et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open.* 2017 Dec 28;3(2):e000592.

No incluidos:

El siguiente estudio observacional también se deriva del estudio MEASURE 2 y reporta resultados con un periodo de seguimiento menor al estudio anterior (Marzo-Ortega et al., 2017, publicado en *RMD Open*), por lo cual al tener resultados con mayor tiempo de seguimiento se obvia su reporte:

- Marzo-Ortega et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jul;69(7):1020-1029.

Ensayos Clínicos en curso o no publicados en *ClinicalTrial.gov*

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Institute for Health and Care Excellence. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG65]

Es una guía sobre espondiloartritis elaborada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) en el Reino Unido, basa sus recomendaciones en una evaluación de tecnología sanitaria realizada por la misma organización (TA407) que incluyó como parte de sus resultados a los estudios MEASURE 1 y 2.

La guía considera dentro de los tratamientos con FARME a secukinumab como una opción para el tratamiento de la EA en adultos en quienes la enfermedad no ha respondido adecuadamente a la terapia convencional (antiinflamatorios no esteroideos o anti-TNF) y si el fabricante provee el descuento acordado sobre el precio dentro del esquema de acceso al paciente. Asimismo, condiciona la continuación de secukinumab después de las 16 semanas solo si existe una clara evidencia de respuesta, definida como: a) una reducción en la puntuación BASDAI al 50 % del valor antes del tratamiento o en 2 o más unidades, y b) una reducción en la escala visual del dolor de espalda de 2 cm o más.

Siguiendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que la GPC fue elaborada mediante una búsqueda de literatura realizada el 6 de noviembre de 2015 en Ovid MEDLINE, EMBASE y otras bases de datos bibliográficas. Para su elaboración, la guía menciona que siguió el manual de guías de práctica clínica (2012) del NICE, sin embargo, cada guía en particular no menciona los criterios de inclusión y exclusión de la selección de evidencia. La calidad de la evidencia de esta guía fue realizada mediante la metodología de Gradación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones (GRADE, por sus siglas en inglés). Entre las limitaciones, se encuentran los potenciales conflictos de interés de los miembros del panel elaborador de la guía, la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de un proceso amplio de revisión externa (fue realizada solo por un par: Dr. Issak Bhojani).

La recomendación de la GPC es inespecífica para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación sobre el uso de secukinumab basándose en una ETS de la misma organización cuyos resultados serán discutidos más adelante (Technology appraisal guidance [TA407]). Cabe precisar que esta GPC menciona que secukinumab es una opción en pacientes con EA activa que no han respondido adecuadamente a anti-TNF sin especificar cuáles o después de cuántas líneas de tratamiento, por lo tanto, no existe una recomendación para el grupo de pacientes incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors. Technology appraisal guidance [TA407] (National Institute for Health and Care Excellence, 2016)

En esta evaluación de tecnologías sanitarias, el grupo evaluador de NICE recomienda el uso de secukinumab como una opción para el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos en quienes la enfermedad ha respondido inadecuadamente a la terapia convencional (anti-TNF o antiinflamatorios no esteroideos), bajo la condición de si la compañía fabricante de la tecnología aplica un descuento al precio del medicamento previamente acordado (esquema de acceso del paciente).

Asimismo, se recomienda la evaluación de la respuesta a secukinumab después de 16 semanas de tratamiento y continuar la administración solo si existe una respuesta clara al tratamiento, definida como: una reducción del 50 % en la puntuación del valor pre-tratamiento o en dos o más unidades en el BASDAI, y una reducción en la escala análoga visual de dolor de espalda de 2 cm o más.

La evidencia considerada en la ETS corresponde al estudio MEASURE 1 y 2 (ECA fase III) realizado por la compañía fabricante y comercializadora de la tecnología. Cabe indicar que este estudio se encuentra descrito y analizado al detalle en el presente dictamen preliminar.

Dentro de la discusión del comité elaborador de la evaluación, se menciona que la compañía fabricante realizó un meta-análisis en red para estimar la efectividad relativa de secukinumab 150 mg y de comparadores relevantes en una población mixta de pacientes con EA que fueron tratados con un agente biológico o no, así como también, se realizó un análisis por subgrupo en pacientes que no recibieron biológicos. Al respecto, el comité precisa que las autorizaciones de comercialización para los anti-TNF son para EA severa activa y para secukinumab es para EA activa; sin embargo, los expertos clínicos explican que los criterios de inclusión para severidad en todos los ensayos clínicos fueron en base a una puntuación BASDAI igual o mayor a cuatro, por lo tanto, se trataría de una similar población de estudio.

Para el meta-análisis se unió la data de los estudios MEASURE 1 y 2, que a criterio de los expertos clínicos fue razonable por la respuesta similar que se obtuvo en ambos. Los resultados mostraron una mayor eficacia de secukinumab 150 mg comparado con placebo para todos los desenlaces en la población compuesta por pacientes tratados como no tratados con biológicos, y también en el subgrupo de pacientes que no recibieron anteriormente biológicos. Ante estos resultados, el comité evaluador concluye que secukinumab tiene una eficacia similar a los anti-TNF.

La recomendación de la ETS no responde a la pregunta PICO, al considerar a secukinumab como una opción en pacientes con EA activa que no han respondido adecuadamente a anti-TNF sin especificar su uso específico, luego del tratamiento con tres anti-TNF.

Scottish Medicines Consortium. (2016). Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1159/16) (SMC, 2016)

El grupo evaluador del *Scottish Medicines Consortium* realizó una evaluación de tecnología sanitaria acerca de la eficacia, seguridad y costo-efectividad de secukinumab para el tratamiento de pacientes con EA activa.

Los resultados resumidos de la evaluación recomiendan el uso de secukinumab para el tratamiento de la EA activa en adultos con respuesta inadecuada a la terapia convencional. Secukinumab comparado con placebo mejora significativamente los síntomas de EA en adultos con una enfermedad activa inadecuadamente controlada con antiinflamatorios no esteroideos. Asimismo, consideran que el uso de secukinumab debe incluir el descuento del esquema que mejore su costo-efectividad, por lo cual, la recomendación dependerá de la continuidad del descuento en el Servicio Nacional de Salud de Escocia (NHS Scotland, por sus siglas en inglés).

Cabe precisar que, la evidencia de eficacia y seguridad incluyó al estudio MEASURE 1 y MEASURE 2. Ambos estudios son descritos en la sección de ensayos clínicos.

Los resultados de la ETS incluyen una recomendación para el uso de secukinumab únicamente en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia convencional sin hacer mención de aquellos pacientes que no responden a tres líneas de tratamiento con anti-TNF.

CADTH Canadian Drug Expert Committee. 2016. Final Recommendation: Secukinumab (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Ankylosing Spondylitis

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC, siglas del inglés *Canadian Drug Expert Committee*) realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de secukinumab en EA. Esta evaluación se hizo mediante una revisión sistemática, una revisión de la evaluación farmacoeconómica del fabricante, y con la participación de un grupo de pacientes.

A partir de los resultados de la evaluación, el CDEC recomienda financiar a secukinumab para el tratamiento de adultos con EA activa con respuesta inadecuada a la terapia convencional, bajo la condición de que el costo anual del tratamiento con secukinumab no exceda el costo anual del tratamiento con el biológico de menor costo disponible.

Cabe precisar que gran parte de la información contenida en el reporte no se encuentra disponible, y dentro de los puntos de discusión de la CDEC se menciona la falta de evidencia que demuestre una mejor eficacia o seguridad de secukinumab comparado con otras terapias biológicas. Asimismo, en ausencia de comparaciones directas, el fabricante sometió un análisis de comparación mixta de tratamientos (MTC, sigla del inglés *Mixed treatment comparison*) cuyos resultados no están disponibles para el público.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en espondilitis anquilosante. PT-SECUKINUMAB_EA/V1/18032016 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre el uso de secukinumab en el tratamiento de pacientes con EA.

Esta evaluación se hizo a partir de la información de los estudios MEASURE 1 y MEASURE 2 (ECA fase III) y se concluye que, en base a los resultados disponibles, secukinumab constituye una alternativa más para el tratamiento de pacientes con EA que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional. Dentro de la discusión se menciona que en el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, los resultados obtenidos fueron similares a los de la población global de los estudios y considera que, al ser un subgrupo de pacientes con una gran necesidad terapéutica, secukinumab puede considerarse una alternativa para el tratamiento de los mismos. Asimismo, en las consideraciones finales se menciona que, debido a que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

Las conclusiones del informe no mencionan el uso de secukinumab luego de una tercera línea de tratamiento con anti-TNF, por lo tanto, no incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Baeten et al. (2015). Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med, 373:2534-2548 (Baeten et al. 2015b)

Esta publicación incluyó dos ensayos clínicos pivotaes de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y multicéntricos (MEASURE 1 y MEASURE 2) en los cuales se evaluó la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes con EA activa.

En el estudio MEASURE 1, un total de 371 participantes fueron aleatorizados 1:1.1 para recibir una dosis de carga de 10 mg por kilogramo de peso por vía endovenosa bajo un esquema en la semana 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 150 mg o 75 mg o placebo cada cuatro semanas desde la semana ocho. En el MEASURE 2, 219 participantes fueron aleatorizados 1:1.1 para recibir una dosis de carga de 150 mg o 75 mg o placebo en la semana 0, 1, 3, y 4 continuando con una de las dosis como mantenimiento cada cuatro semanas. Considerando que la intervención en la pregunta PICO elaborada para el presente dictamen incluye un esquema de administración por vía subcutánea de secukinumab tanto de la dosis de carga como de mantenimiento, y la autorización de comercialización de secukinumab, solo se reportan los resultados del estudio MEASURE 2 por cumplir estas condiciones. Además, a la semana 16, los pacientes del grupo placebo fueron reasignados aleatoriamente a recibir secukinumab por vía subcutánea a una dosis de 150 mg o 75 mg, por lo cual se perdió la aleatorización inicial y el grupo de comparación. Así, el estudio MEASURE 2 más allá de la semana 16, se trataría de un estudio observacional cuyos resultados serían de utilidad solo para evaluar aspectos de seguridad de secukinumab.

Se incluyeron pacientes de 18 años a más con diagnóstico de EA que cumplieron los criterios modificados de New York. Tenían además un puntaje de 4 o más en el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI; puntaje entre 0 a 10, con puntajes más altos que indican una mayor severidad de la enfermedad) y una puntuación para dolor espinal de 4 cm o más en una escala análoga visual de 10 cm (mayor valor indica mayor actividad de la enfermedad), a pesar del tratamiento con dosis máxima de AINEs.

Se permitió el uso previo de FARMES y agentes anti-TNF. Pacientes tratados previamente con no más de un agente anti-TNF podrían participar si tenían una respuesta inadecuada al tratamiento luego de tres meses o más o si tuvieran efectos secundarios inaceptables con al menos una dosis. Pacientes podían continuar recibiendo sulfasalazina, metotrexato, prednisona o equivalentes, y AINES.

El desenlace primario fue la proporción de pacientes con al menos una mejora del 20 % en el *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS20) a la semana 16. Conjuntamente, los desenlaces secundarios que se evaluaron fueron el ASAS40 (mejoría ≥ 40 % y una mejoría absoluta de ≥ 2 unidades - en una escala de 10 unidades - en al menos tres de los cuatro principales dominios del ASAS), cambios en los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, respuesta ASAS5/6 (mejoraría ≥ 20 % en cinco de los seis dominios del ASAS), cambios en las siguientes puntuaciones: puntuación total BASDAI, SF-36 componente físico (escala de 0 a 100, siendo 0 la máxima discapacidad), y la puntuación de *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL, puntuaciones de 0 a 18, siendo 0 mejor calidad de vida), remisión parcial ASAS (una puntuación de ≤ 2 unidades en cada uno de los cuatro principales dominios del ASAS) y seguridad.

Es de resaltar que, el estudio fue diseñado por el fabricante de la tecnología en colaboración con los autores, los análisis estadísticos fueron realizados por personal de la compañía farmacéutica productora de secukinumab, y la escritura del estudio fue realizado por un redactor médico financiado por el productor de secukinumab.

El estudio MEASURE 2 tuvo un 90 % de poder con un 2.5 % de error tipo I, asumiendo una tasa de respuesta de 60 % en el ASAS20 en el grupo de secukinumab y 20 % para el grupo placebo, con una muestra objetivo de 74 pacientes por grupo para un 99 % de poder para detectar diferencias significativas entre grupos para la tasa de respuesta en el ASAS20 y 79 % a 99 % de poder para desenlaces secundarios.

En el estudio MEASURE 2, desde el 28 de octubre de 2012 a 29 de julio de 2013, fueron aleatorizados 219 pacientes a recibir secukinumab por vía subcutánea a dosis de 150 mg (72 pacientes), secukinumab por vía subcutánea a dosis de 75 mg (73 pacientes), o placebo (74 pacientes). Aproximadamente, un 39 % de pacientes en cada grupo tenían el antecedente de respuesta inadecuada a anti-TNF (los criterios de inclusión permitían la participación de pacientes tratados con no más de un anti-TNF). A la semana 16, un total de 200 pacientes (91 %) continuaron en el estudio.

Resultados en el BASDAI

Se obtuvo un promedio de cambio -2.19 ± 0.25 con secukinumab a dosis de 150 mg, y -0.85 ± 0.25 con placebo ($p < 0.001$).

Si bien estas diferencias en los promedios fueron estadísticamente significativas, se debe tener en cuenta que una respuesta adecuada al tratamiento se define como una reducción del 50 % en la puntuación del valor pretratamiento o en dos o más unidades en el BASDAI. No obstante, los pacientes del grupo de secukinumab 150 mg ingresaron al estudio con un BASDAI de 6.6 ± 1.5 con lo cual se debió alcanzar una reducción mayor de 3.3 puntos para considerar que hubo una respuesta adecuada al tratamiento definida como una disminución del 50 % en la puntuación del valor pretratamiento. De igual forma, la diferencia en el promedio de cambio entre secukinumab y placebo fue de 1.3 puntos (2.19 con secukinumab y 0.85 con placebo), esta reducción no logra la reducción en dos o más unidades para considera la respuesta adecuada al tratamiento.

Resultados en calidad de vida

Los resultados en la calidad de vida con el SF-36 componente físico obtuvieron un cambio promedio respecto al basal de 6.06 ± 0.78 en pacientes que recibieron secukinumab vs. 1.92 ± 0.79 del grupo placebo. Por su parte el ASQoL encontró un cambio promedio respecto al basal de -4.00 ± 0.53 en tratados con secukinumab 150 mg vs. -1.37 ± 0.53 de pacientes tratados con placebo.

Cabe precisar que estas dos medidas fueron incluidas en la estimación del tamaño de la muestra; sin embargo, el estudio de Davis 2007 midió los resultados a las 12 y 24

semanas del uso de adalimumab, y para el cálculo de la muestra del estudio de Baeten et al., 2015 se usaron los valores a las 12 semanas.

Al respecto, se debe tener en cuenta que la EMA en sus guías sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la espondiloartritis axial, menciona que la calidad de vida en pacientes con EA puede evaluarse utilizando algunas escalas específicas (ASQoL o ASAS Health Index) o instrumentos generales (SF-36, FACIT-Fatigue, EQ-5D o WPAI-GH). Considera, además, que el uso de escalas multidimensionales aceptadas que evalúan la calidad de vida es preferible a las escalas específicas de calidad de vida físicas que solo están relacionadas con la mejora de los síntomas y la función física (European Medicines Agency (EMA) 2017b).

Resultados en el ASAS

Remisión parcial del ASAS: 14 % de pacientes con secukinumab 150 mg vs. 4 % en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa. Por su parte, la tasa de respuesta al ASAS20 a la semana 16 fue de 61 % con secukinumab subcutáneo en dosis de 150 mg comparado con el 28 % con placebo ($p < 0.001$). En el ASAS40, se obtuvo una tasa de respuesta en el 36 % de pacientes asignados al grupo de secukinumab 150 mg, vs. 11 % con placebo ($p < 0.001$). Finalmente, el ASAS5/6, obtuvo un 36 % de pacientes que lograron la tasa de respuesta con dosis de 150 mg, y 11 % con placebo ($p < 0.001$).

Al respecto, se debe tener en cuenta que la EMA en sus guías sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la espondiloartritis axial considera a la puntuación ASAS como criterios de eficacia/metas de tratamiento (European Medicines Agency (EMA) 2017b). Por otra parte, al precisar los métodos para evaluar los criterios de eficacia considera a la escala visual análoga, el BASDAI, la escala ASDAS, BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI), o a exámenes radiológicos para determinar el daño estructural, sin incluir a la puntuación ASAS (European Medicines Agency (EMA) 2017b).

Resultados en seguridad

Los eventos adversos dentro de las 16 semanas del estudio MEASURE 2 se reportaron de forma agrupada para los pacientes que recibieron secukinumab (145 pacientes). Los eventos adversos de grado 3 o 4 se presentaron en el 6 % de tratados con secukinumab comparado con el 4 % que recibieron placebo. La suspensión del tratamiento por cualquier evento adverso se presentó en el 5 % de pacientes en ambos grupos. Infecciones o infestaciones ocurrieron en el 32 % de pacientes del grupo secukinumab vs. 27 % en el grupo placebo. La ocurrencia de neutropenia grado 3 o 4 no fue reportada, pero se presentó un caso de infección por *Candida* y otro de enfermedad de Crohn.

iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Marzo-Ortega et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. RMD Open. 2017 Dec 28;3(2):e000592 (Marzo-Ortega et al. 2017).

Se trata de un estudio observacional que siguió a los pacientes del MEASURE 2, luego de las 16 semanas en el cual se perdió la aleatorización inicial y el grupo de comparación. Así, los resultados de este estudio serían de interés para evaluar la seguridad de secukinumab a los tres años de tratamiento.

Entre la semana 16 y 156, continuaron en el estudio un 86 % (86/100) de pacientes que recibieron secukinumab 150 mg y 76 % (76/100) para secukinumab 75 mg. A la semana 156, nueve pacientes suspendieron el tratamiento por eventos adversos y seis por falta de eficacia en el grupo de pacientes que recibieron secukinumab 150 mg. En el grupo de pacientes que recibieron secukinumab 75 mg, ocho pacientes suspendieron el tratamiento por los eventos adversos y diez por falta de eficacia.

En el apartado de seguridad, se reporta que la seguridad y tolerancia de secukinumab fue similar con reportes previos. Los EA de especial interés que se reportaron fueron infecciones e infestaciones graves (1.5 %), enfermedad de Crohn (0.6 %), colitis ulcerativa (0.6 %), e infecciones candidiásicas (1.0 %). No se presentaron casos de reactivación pulmonar o infecciones oportunistas. Tres muertes fueron reportadas: dos en el grupo de secukinumab 75 mg (uno por infarto de miocardio y otro por paro respiratorio asociado a una neumonía), y un fallecimiento en el grupo de tratados con secukinumab 150 mg (paciente con neumonía e hipertrofia cardíaca).

VI. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto al uso de secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNF. En tal sentido, se identificaron una GPC, cuatro ETS, un ECA fase III (MEASURE 2), y un estudio observacional derivado del MEASURE 2.

Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en la GPC y ETS incluidas en el presente dictamen se basaron en los hallazgos del estudio MEASURE 2 (Baeten et al., 2015) que evaluó la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes con EA activa.

En relación a la GPC del NICE, recomienda el uso de secukinumab como una opción para el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos en quienes la enfermedad ha respondido inadecuadamente a la terapia convencional (anti-TNF o antiinflamatorios no esteroideos), bajo la condición de si la compañía fabricante de la tecnología aplica un descuento al precio del medicamento previamente acordado (esquema de acceso del paciente). Esta guía también menciona que se debe continuar la administración de secukinumab, luego de las 16 semanas, solo si existe una respuesta clara al tratamiento, definida como una reducción del 50 % en la puntuación del valor pretratamiento o en dos o más unidades en el BASDAI, y una reducción en la escala análoga visual de dolor de espalda de 2 cm o más. Si bien esta guía no contiene una recomendación específica acerca del uso de secukinumab luego de una respuesta inadecuada a tres anti-TNF, la continuidad del tratamiento más allá de las 16 semanas está condicionada a una reducción en el BASDAI y VAS. No obstante, estos dos instrumentos no fueron considerados dentro del MEASURE 2 como desenlaces primarios del tratamiento o en el cálculo de la muestra inicial reportado en el protocolo original del estudio (Baeten et al. 2015a).

Con respecto a la ETS realizadas por NICE, Scottish Medicines Consortium, CADTH y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, estas consideran a secukinumab como una opción terapéutica en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia convencional sin hacer mención de aquellos pacientes que no responden a tres líneas de tratamiento con anti-TNF. Todas las agencias evaluadoras condicionan el uso de secukinumab a una reducción en el precio del producto que mejore su costo-efectividad, y el informe de la agencia española menciona que, la elección de secukinumab o sus alternativas dependerá fundamentalmente de criterios de eficiencia.

El estudio MEASURE 2 es un ECA fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y multicéntrico, que evaluó dentro de los desenlaces de interés para la pregunta PICO del presente dictamen, únicamente las puntuaciones BASDAI, SF-36 componente físico, ASQoL, y seguridad a las 16 semanas de tratamiento con

secukinumab 150 mg, secukinumab 75 mg, o placebo. No fueron evaluados el ASDAS ni el HQ-DAI, a pesar de que el estudio incluyó otros desenlaces como los cambios en los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y variaciones del ASAS. En cuanto a los resultados del BASDAI (considerado por la EMA como uno de los métodos para evaluar los criterios de eficacia en EA); si bien su resultado comparado con placebo fue estadísticamente significativo a las 16 semanas, la reducción no sería suficiente para alcanzar una respuesta adecuada al tratamiento definida como una reducción del 50 % en la puntuación del valor basal (solo alcanzó un 33.2 %) o en dos o más unidades (alcanzó -2.19 ± 0.25 con secukinumab y -0.85 ± 0.25 con placebo).

En cuanto a los resultados de la evaluación de la calidad de vida, publicados en el artículo de Baeten et al., a las 16 semanas de tratamiento con secukinumab, tanto el SF-36 componente físico, y ASQoL tuvieron una reducción significativa respecto al valor basal cuando se compara con placebo. Es de notar que el estudio MEASURE 2 solo reporta los resultados de un componente del SF-36, sin considerar todos los componentes del SF-36. Así, la medición de la calidad de vida se basó únicamente en el componente físico, lo cual a criterio de la EMA no sería lo recomendado por su relación única con la mejora de los síntomas y función física (European Medicines Agency (EMA) 2017b). Finalmente, ante una enfermedad crónica como la EA y la necesidad de un tratamiento a largo plazo, es importante contar con evidencia que evalúe la calidad de vida más allá de las 16 semanas, en particular para ponderar el beneficio clínico y los eventos adversos de los nuevos medicamentos.

En lo que respecta al perfil de seguridad, el estudio MEASURE 2 (Baeten et al. 2015) con resultados a las 16 semanas, no mostró diferencias significativas entre secukinumab y placebo. Sin embargo, la continuidad del seguimiento de los pacientes en un estudio sin grupo control a 156 semanas reporta que de 9/100 pacientes no continuaron con el tratamiento por eventos adversos relacionados y 6/100 por falta de eficacia en el grupo de pacientes que recibió secukinumab. Similares resultados se obtuvieron con secukinumab 75 mg, donde 8/100 pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento que motivó su suspensión, y 10/100 por falta de eficacia, según lo reportado por el estudio de Marzo-Ortega et al. (2017). Los eventos adversos de especial interés que se reportaron fueron infecciones e infestaciones graves (1.5 %), enfermedad de Crohn (0.6 %), colitis ulcerativa (0.6 %), e infecciones candidiásicas (1.0 %).

Adicional a ello, si bien los resultados del estudio MEASURE 2 fueron obtenidos en una población que incluyó cerca de 40 % de pacientes con respuesta inadecuada a no más de un anti-TNF, la pregunta PICO del presente dictamen incluye una población con respuesta inadecuada hasta tres anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), por lo cual no se tienen ensayos clínicos que permitan responder de manera directa a la pregunta PICO.

Por lo tanto, a la fecha no existen argumentos técnicos ni se dispone de evidencia que permita sustentar un mayor beneficio clínico de secukinumab frente a placebo o la

mejor terapia de soporte para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa que presenta respuesta inadecuada hasta tres anti-TNF.

VII. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta la actualidad en relación al uso de secukinumab comparado con placebo o la mejor terapia de soporte en el tratamiento de EA activa con respuesta inadecuada al tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab.
- A la fecha no se dispone de evidencia que sugiera que secukinumab es un tratamiento más eficaz que placebo o la mejor terapia de soporte, luego de una respuesta inadecuada a una tercera línea de tratamiento con anti-TNF en pacientes con EA activa severa.
- En la actualidad, la evidencia más cercana a la población incluida en la pregunta PICO del presente dictamen, es el estudio MEASURE 2, el cual incluyó un subgrupo de pacientes con EA previamente tratados con no más de un anti-TNF (sin especificar cuáles fueron los anti-TNF administrados) y que recibieron tratamiento con secukinumab a la dosis autorizada para comercialización.
- El estudio MEASURE 2 es de fase III, aleatorizado, y de doble ciego, que comparó el uso de secukinumab a dosis de 150 mg o 75 mg, vs. placebo. Aproximadamente, un 39 % de pacientes en cada grupo tenían el antecedente de respuesta inadecuada a un anti-TNF. Los desenlaces del estudio fueron medidos a la semana 16 y se obtuvo un promedio de cambio en el BASDAI de -2.19 ± 0.25 con secukinumab a dosis de 150 mg, y -0.85 ± 0.25 con placebo ($p < 0.001$), cifra que no alcanzó reducir el 50 % del valor inicial (6.6 ± 1.5) para ser considerado como una respuesta adecuada al tratamiento. Asimismo, el estudio evaluó la calidad de vida mediante el SF-36 componente físico en vez de una escala dimensional que permita evaluar no solo la mejoría en los síntomas o función física. Por su parte el ASQoL encontró un cambio promedio respecto al basal de -4.00 ± 0.53 en pacientes tratados con secukinumab 150 mg vs. -1.37 ± 0.53 de pacientes tratados con placebo, sin embargo, no se puede establecer si esta diferencia se mantiene en el tiempo considerando que el estudio prescindió del grupo control luego de las 16 semanas de tratamiento. En lo que respecta al perfil de seguridad, el estudio MEASURE 2 con resultados a las 16 semanas, no mostró diferencias significativas entre secukinumab y placebo.
- La continuidad del seguimiento de los pacientes del MEASURE 2 a las 156 semanas reporta que los pacientes que recibieron secukinumab 150 mg no continuaron con el tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el tratamiento (9 %) o por falta de eficacia (6 %). Los eventos adversos de

especial interés que se reportaron fueron infecciones e infestaciones graves (1.5 %), enfermedad de Crohn (0.6 %), colitis ulcerativa (0.6 %), e infecciones candidiásicas (1.0 %).

- Con respecto a las principales limitaciones del estudio MEASURE 2, se debe tener en cuenta el tiempo de seguimiento demasiado corto (16 semanas) para una enfermedad crónica, la evaluación de la eficacia sobre un desenlace primario (ASAS20) que no es el recomendado por las GPC o ETS para el seguimiento (BASDAI), la medición de la calidad de vida basada únicamente en el componente físico del SF-36 sin incluir todos los demás componentes que podrían influir en los resultados y un intervalo de confianza cuyo límite inferior está por debajo del cambio promedio recomendado en la escala BASDAI (reducción en dos o más unidades) respecto al pretratamiento según lo recomendado por las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen.
- Siendo así, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto de secukinumab aún contra placebo, sobre desenlaces clínicos de relevancia para el paciente con EA activa con respuesta inadecuada a anti-TNF, tales como, una reducción del 50% en la puntuación del valor pre-tratamiento o en dos o más unidades en el BASDAI, y una reducción en la escala análoga visual de dolor de espalda de 2 cm o más, luego de 16 semanas de tratamiento. En tal sentido, no se tiene certeza de los beneficios que se obtendrían frente a otras alternativas, por lo que, el uso prolongado de secukinumab hace que se presente como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad incierta para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro.
- Por lo expuesto, y dada la falta de evidencia respecto a su beneficio clínico, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada al tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab.

VIII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baeten, D., J. Sieper, J. Braun, X. Baraliakos, M. Dougados, P. Emery, A. Deodhar, B. Porter, R. Martin, M. Andersson, S. Mpofo, and H. B. Richards. 2015a. "Protocol for: Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis." https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1505066/suppl_file/nejmoa1505066_protocol.pdf.

Baeten, D., J. Sieper, J. Braun, X. Baraliakos, M. Dougados, P. Emery, A. Deodhar, B. Porter, R. Martin, M. Andersson, S. Mpofo, and H. B. Richards. 2015b. "Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis." *N Engl J Med* 373 (26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.

Chaves-Corrales, JE, MM Jáuregui, MA Linares, Claudia Mora, PR Valencia, and EG Garcia. 2008. "Registro ibero-americano de espondiloartritis (RESPONDIA): Perú." *Reumatología Clínica* 4 (s4).

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). 2018a. "Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios."

http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4353*3&total=1*1&con=150*mg/mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=COSENTYX*150*mg/mL*Inyectable.

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). 2018b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: Cosentyx 150 mg." http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01029%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=.

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). 2018c. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: Cosentyx 150 mg/ml." http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01030%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=.

Doward, L. C., A. Spoorenberg, S. A. Cook, D. Whalley, P. S. Helliwell, L. J. Kay, S. P. McKenna, A. Tennant, D. van der Heijde, and M. A. Chamberlain. 2003. "Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis." *Ann Rheum Dis* 62 (1):20-6.

European Medicines Agency (EMA). 2017a. "Cosentyx: EPAR - Product Information." http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.

European Medicines Agency (EMA). 2017b. "Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis." In.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237893.pdf.

Garrett, S., T. Jenkinson, L. G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford, and A. Calin. 1994. "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index." *J Rheumatol* 21 (12):2286-91

Haywood, K. L., A. M. Garratt, K. Dziedzic, and P. T. Dawes. 2002. "Generic measures of health-related quality of life in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness." *Rheumatology (Oxford)* 41 (12):1380-7.

Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación (IETSI). 2016. "Espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs." In. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_088_SDEPFYOTS_DETS.pdf.

Jones, C. W., L. G. Keil, M. A. Weaver, and T. F. Platts-Mills. 2014. "Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis." *Syst Rev* 3:126. doi: 10.1186/2046-4053-3-126.

Kotsis, K., P. V. Voulgari, A. A. Drosos, A. F. Carvalho, and T. Hyphantis. 2014. "Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review." *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14 (6):857-72. doi: 10.1586/14737167.2014.957679.

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

Marzo-Ortega, H., J. Sieper, A. Kivitz, R. Blanco, M. Cohen, E. M. Delicha, S. Rohrer, and H. Richards. 2017. "Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2." *RMD Open* 3 (2):e000592. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000592.

Sanhueza Z, Andrés, Juan Carlos Prieto R, Jose Weisz C, Francisca Leiter Herrán, Sergio Soto F, Francisco Chiang O, and Luis Lira S. 2016. "Espondiloartritis anquilosante: revisión de hallazgos imagenológicos en la columna." *Revista Chilena de Radiología* 22 (4):171-183. doi: 10.1016/j.rchira.2016.11.004.

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

Taurog, Joel D., and John D. Carter. 2015. "The Spondyloarthritides." In *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*, edited by Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen

Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson and Joseph Loscalzo. New York, NY: McGraw-Hill Education.

U. S. Food Drug Administration (FDA). 2016. "Cosentix® (secukinumab)." In. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125504s001s002lbl.pdf.

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

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

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

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

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

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	Spondylitis, Ankylosing[Mesh] OR spondyl*[tw] OR Bechterew[tiab] OR Marie Struempell[tw] OR Arthritis Ankylopoietica[tw]	40867
	#2	secukinumab[Supplementary Concept] OR secukinumab[tw] OR cosentyx[tw] OR AIN457[tw] OR "AIN 457"[tw]	451
	#3	#1 AND #2	83

Base de datos	MEDLINE vía OVID (http://ovidsp.ovid.com) Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	Spondylitis, Ankylosing.sh OR ankylosing spondylitis.mp OR spondyl*.mp OR Bechterew.mp OR Marie Struempell.mp OR Arthritis Ankylopoietica.mp	40440
	#2	secukinumab.mp OR cosentyx.mp OR AIN457.mp OR AIN 457.mp	403
	#3	#1 AND #2	76

Base de datos	EMBASE (https://www.embase.com) Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	'Spondylitis, Ankylosing/exp OR 'Spondylitis, Ankylosing'/syn OR spondyl* OR Bechterew OR 'Marie Struempell' OR 'Arthritis Ankylopoietica'	71066
	#2	secukinumab/exp OR cosentyx OR AIN457 OR 'AIN 457'	1629
	#3	#1 AND #2	375

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	TS=("ankylosing spondylitis" OR spondyl* OR Bechterew OR Marie Struempell OR "Arthritis Ankylopoietica")	39342
	#2	TS=(secukinumab OR cosentyx OR AIN457 OR "AIN 457")	873
	#3	#1 AND #2	186

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com/) Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	INDEXTERMS ("ankylosing spondylitis" OR spondyl* OR Bechterew OR "Marie Struempell" OR "Arthritis Ankylopoietica") OR TITLE-ABS-KEY ("ankylosing spondylitis" OR spondyl* OR Bechterew OR "Marie Struempell" OR "Arthritis Ankylopoietica")	64715
	#2	INDEXTERMS (secukinumab OR cosentyx OR AIN457 OR {AIN 457}) OR TITLE-ABS-KEY (secukinumab OR cosentyx OR AIN457 OR {AIN 457})	1095
	#3	#1 AND #2	276

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA CON RESPUESTA
 INADECUADA A TRATAMIENTO CON ETANERCEPT, INFILIXIMAB Y ADALIMUMAB

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	spondyl*	3062
	#2	secukinumab	351
	#3	#1 AND #2	72

Base de datos	Centre for Reviews and Dissemination-CRD (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp) Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	secukinumab OR cosentyx	12
	#2	spondyl*	243
	#3	#1 AND #2	1

Base de datos	TRIP (https://www.tripdatabase.com/) Fecha de búsqueda: 27 de abril de 2018		Resultado
Estrategia	#1	secukinumab OR cosentyx	278
	#2	spondyl*	8914
	#3	#1 AND #2	64