



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 794

**Ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa no respondedores o intolerantes a terapia habitual o a anti-TNF**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta *	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	<p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable*	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja**	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto**		

*En la evaluación del beneficio neto se tuvo en cuenta que los principales resultados no se midieron a través de resultados clínicos directos sino a través de la mejora en una escala.*

*\*Comparación entre ustekinumab versus placebo más terapia habitual. \*\*Comparación indirecta entre ustekinumab versus otros agentes biológicos.*

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria 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](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Secco A, Alfie V, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A. **Ustekinumab en enfermedad de Crohn**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 794, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

## CONCLUSIONES

No se encontró evidencia que compare en forma directa ustekinumab con otros agentes biológicos en enfermedad de Crohn moderada-severa. Evidencia de alta calidad muestra que ustekinumab, en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional y/o a tratamiento con agentes biológicos anti-TNF, es superior al placebo más terapia habitual en alcanzar la remisión al año de tratamiento, medido esto a través de una escala validada de actividad de la enfermedad. Los estudios de extensión, muestran que la eficacia y seguridad se mantienen a lo largo del tiempo, a tres años de seguimiento. Evidencia de baja calidad, proveniente de comparaciones indirectas, sugiere que ustekinumab sería similar a otros agentes biológicos en el tratamiento de estos pacientes.

Las guías de práctica clínica consideran al ustekinumab como una de las opciones terapéuticas en pacientes con falla al tratamiento convencional o a agentes biológicos anti-TNF. Los financiadores de salud públicos y privados de Estados Unidos y Europa relevados, cubren este y otros fármacos biológicos para esta indicación, aunque sin recomendar uno sobre el otro. La mayoría de las políticas de cobertura de América Latina relevadas, no mencionan o no cubren al ustekinumab en enfermedad de Crohn. Algunas guías y políticas de cobertura mencionan que la elección del tratamiento debe ser individualizada para cada paciente, y que en caso de que más de una opción sea adecuada deben contemplarse los costos en la elección.

No se encontraron estudios económicos locales acerca de la costo-efectividad de esta tecnología en las indicaciones evaluadas.

## USTEKINUMAB IN CROHN'S DISEASE

### CONCLUSIONS

No evidence directly comparing ustekinumab with other biologic agents in moderate-severe Crohn's disease has been found. High-quality evidence shows that ustekinumab, in patients with moderate-severe Crohn's disease, with no response or intolerance to conventional treatment and/or treatment with anti-TNF biologic agents, is superior to placebo plus standard therapy in achieving remission after one year of treatment, as measured by a validated disease activity scale. Extension studies show that efficacy and safety are maintained over time, at three years of follow-up. Low-quality evidence from indirect comparisons suggests that ustekinumab would be similar to other biologic agents in treating these patients.

The clinical practice guidelines consider ustekinumab as one of the therapeutic options in patients who failed with conventional treatment or anti-TNF biologic agents. The United States and Europe private and public health funders consulted cover this and other biologic drugs for this indication; however, they do not recommend one over the other. Most Latin America coverage policies consulted, do not mention or do not cover ustekinumab for Crohn's disease. Some guidelines and coverage policies mention that treatment choice should be case by case and in those patients for whom more than one option is adequate, the costs of choosing one treatment should be considered.

No local economic studies on the cost-effectiveness of this technology for these indications assessed have been found.

**To cite this document in English:** Secco A, Alfie V, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A. **Ustekinumab in crohn's disease.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 794, Buenos Aires, Argentina. September 2020. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal que generalmente se presenta con dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, afectando la calidad de vida de los pacientes que la padecen.<sup>1</sup>

El inicio de esta enfermedad es más frecuente entre los 15 y 30 años de edad, con un segundo pico de incidencia entre los 55 y 65 años. La frecuencia es similar en ambos géneros. Las mayores tasas de prevalencia e incidencia se encuentran en Europa Occidental y Estados Unidos, con una prevalencia estimada de 2,6 a 199 casos por 100.000 personas en este último.<sup>2</sup>

Se manifiesta con episodios recurrentes y remisiones. Puede tener manifestaciones extraintestinales (reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas, colangitis esclerosante primaria, tromboembolismo venoso).<sup>3</sup> Con el tiempo, la inflamación transmural producida por la enfermedad puede resultar en complicaciones que incluyen estenosis y fístulas que requieren manejo quirúrgico en hasta un tercio de los pacientes. Cualquier parte del tracto gastrointestinal puede verse afectada, siendo más frecuente el compromiso del íleon terminal y el colon.<sup>1,3</sup> Para clasificar el fenotipo de la enfermedad suelen utilizarse diferentes clasificaciones; sin embargo, hasta el momento, no existe una herramienta para medir en forma global la carga de la enfermedad en la práctica diaria. Los principales indicadores de un curso severo de la misma son el tabaquismo, los síntomas debilitantes y sostenidos, brotes a repetición, desarrollo de lesiones estenosantes, necesidad frecuente de tratamiento con esteroides y de cirugía.<sup>3</sup>

Si bien las manifestaciones clínicas no siempre se correlacionan con los hallazgos endoscópicos, los estudios por imágenes y los biomarcadores, en los ensayos clínicos se considera válido la utilización de escalas de evaluación de la actividad de la enfermedad como el CDAI (de su sigla en inglés *Crohn disease activity index*).<sup>1,3</sup> Este último tiene un puntaje que va de cero a 600, a mayor puntaje mayor actividad; definiéndose habitualmente a la enfermedad como moderada-severa cuando esta escala es mayor a 220 puntos y considerándose una respuesta clínicamente significativa a una mejoría entre 70 y 100 puntos (generalmente mayor o igual a 100) y remisión de la enfermedad a un valor menor a 150 puntos.<sup>4,5</sup>

El objetivo del tratamiento es alcanzar y mantener la remisión y evitar las complicaciones. Dentro de la terapia convencional se encuentran los corticoides, la mesalazina, los inmunosupresores como la azatioprina, mercaptopurina y el metotrexate. Ante persistencia de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento convencional, existen diferentes agentes biológicos como alternativas terapéuticas; entre ellos se encuentran algunos antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ([anti-TNF]: infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), el ustekinumab y el vedolizumab. A su vez, aproximadamente entre el 30-40% de los pacientes presentan una respuesta inadecuada a los anti TNF y un segundo agente biológico podría indicarse en estos casos.<sup>1,6</sup>

Se postula la utilidad del ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn con respuesta inadecuada al tratamiento convencional o a otros agentes biológicos.

## 2. Tecnología

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la actividad biológica y proinflamatoria de la interleukina (IL) 12 y la IL 23, las cuales están involucradas en la fisiopatogenia de la enfermedad de Crohn.<sup>7</sup>

Cuando se utiliza en la enfermedad de Crohn, se administra una dosis de inducción endovenosa, entre 260 y 520 mg según el peso del paciente (aproximadamente 6 mg/kg), seguido de inyecciones subcutáneas de 90 mg cada 12 semanas, para el mantenimiento. Los pacientes que pierden respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración, cada ocho semanas. Se debe suspender en caso de que no muestre beneficio terapéutico en la semana 16 o luego de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada ocho semanas. Se puede mantener el tratamiento concomitante con corticoides y/o inmunomoduladores.<sup>7</sup> La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) ha aprobado en 2018 el uso de ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a los anti-TNF, o presenten contraindicaciones médicas a estos tratamientos.<sup>7</sup> Asimismo, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) han aprobado esta tecnología para esta misma indicación.<sup>8,9</sup>

## 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 ustekinumab para enfermedad de Crohn moderada-severa.

## 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	Pacientes con enfermedad de Crohn activa a pesar del tratamiento con corticoides, inmunosupresores o agentes biológicos
Intervención	Ustekinumab
Comparador	Terapia estándar: inmunosupresores (como azatioprina, metotrexate, mercaptopurina), corticoides, mesalazina, antibióticos. Otros agentes biológicos: anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab), vedolizumab.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: disminución de la tasa de complicaciones secundarias a la enfermedad, disminución del porcentaje de cirugías, remisión clínica, respuesta clínica, remisión valorada por endoscopia, remisión histológica. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
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, cinco RS, un estudio observacional, cuatro GPC, una evaluación económica, y dieciséis informes de políticas de cobertura de ustekinumab en enfermedad de Crohn moderada-severa. Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

### 5.1 Eficacia y seguridad

No se encontraron estudios que comparen en forma directa al ustekinumab con otros agentes biológicos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severa.

#### ***Pacientes no respondedores a terapia habitual***

Feagan y col. publicaron en 2016 el programa de ECAs fase III de ustekinumab versus placebo, sumados al tratamiento estándar, en la enfermedad de Crohn activa, consistente en dos estudios de inducción de ocho semanas (UNITI-1 y UNITI-2) y un estudio de mantenimiento (IM-UNITI).<sup>5</sup> En el estudio UNITI-

2 (n: 628), se incluyeron pacientes con respuesta inadecuada o efectos adversos inaceptables a inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexate) o a glucocorticoides.<sup>5</sup> El objetivo primario fue la respuesta clínica en la semana seis, definida como una disminución en el CDAI  $\geq 100$  puntos o un CDAI  $< 150$  puntos (remisión). Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían tener un puntaje del CDAI entre 220 a 450 puntos. Se permitían dosis estables de inmunosupresores, mesalazina, antibióticos, glucocorticoides orales ( $\leq 40$  mg de prednisona por día o  $\leq 9$  mg de budesónida por día) o una combinación de los mismos. Fueron criterios de inclusión la evidencia objetiva de enfermedad de Crohn activa, definido como un nivel sérico de proteína C reactiva de más de 3,0 mg/litro, un nivel de calprotectina fecal de más de 250 mg por kilogramo de peso corporal o ulceraciones en el íleon, colon, o ambos, evaluadas por endoscopia. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una infusión endovenosa única de 130 mg de ustekinumab, o una infusión única de 6 mg/kg o placebo. La tasa de respuesta en la semana seis en los pacientes que recibieron ustekinumab endovenoso en dosis de 130 mg o 6 mg por kilogramo fue significativamente mayor que la del grupo placebo (51,7%, 55,5% y 28,7%, respectivamente).

Singh y cols. publicaron en 2018 una RS con meta-análisis en red sobre los tratamientos biológicos en enfermedad de Crohn moderada-severa con fracaso al tratamiento convencional y a anti-TNF.<sup>10</sup> Para la fase de inducción de la población con fracaso al tratamiento convencional, se incluyeron ocho ECAs versus placebo (infliximab n: 2, adalimumab n: 2, certolizumab pegol n: 1, vedolizumab n: 2 y ustekinumab n: 1) con 1.458 participantes. El ranking de tratamientos para inducción de remisión clínica, expresado como la superficie del área bajo el ranking acumulado (SUCRA, por su sigla en inglés *Surface under the cumulative ranking area*), fue: infliximab (SUCRA 0,93), adalimumab (SUCRA 0,75), ustekinumab (SUCRA 0,56), vedolizumab (SUCRA 0,55) y certolizumab pegol (SUCRA 0,20). Ustekinumab fue peor que infliximab para respuesta clínica (OR 0,13; IC95% 0,03-0,60; baja certeza), mejor que certolizumab pegol (OR 2,01; IC95% 1,23-3,29; moderada certeza) y sin diferencias significativas con adalimumab y vedolizumab.

### ***Pacientes no respondedores a agentes biológicos***

En el ECA UNITI-1 (n: 741), se incluyeron pacientes que habían presentado falta de respuesta primaria (ausencia de respuesta) o secundaria (pérdida de la respuesta inicial), o un efecto adverso inaceptable a anti-TNF.<sup>5</sup> El objetivo primario fue la respuesta clínica en la semana seis, definida como una disminución en el CDAI  $\geq 100$  puntos o un CDAI  $< 150$  puntos (remisión). Los criterios de inclusión fueron los mismos que en el ECA UNITI-2. Al igual que en este último, se permitían dosis estables de inmunosupresores, mesalazina, antibióticos, glucocorticoides orales ( $\leq 40$  mg de prednisona por día o  $\leq 9$  mg de budesónida por día) o una combinación de los mismos. La tasa de respuesta en la semana seis en los pacientes que recibieron ustekinumab endovenoso en dosis de 130 mg o 6 mg por kilogramo fue significativamente mayor que en el grupo placebo (34,3%, 33,7% y 21,5%, respectivamente).

Kawalec y col. publicaron en 2017 una RS con meta-análisis (n: 1267) para evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab en la inducción de la remisión en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF. Se incluyeron dos ECAs, CERTIFI y UNITI-1, que evaluaron la respuesta medida por CDAI a la semana seis y ocho, respectivamente.<sup>11</sup> La respuesta clínica fue significativamente superior para los pacientes que recibieron ustekinumab en comparación con placebo (riesgo relativo [RR]: 1.62; IC 95%:

1.28–2.04). En el análisis de subgrupos se observó superioridad respecto al placebo en el subgrupo de pacientes con falta de respuesta secundaria a anti-TNF (RR: 1.98; IC 95%: 1.49–2.63), en los pacientes intolerantes a anti-TNF (RR: 1.47; IC 95%: 1.01–2.13) y en los pacientes que tuvieron respuesta inadecuada a al menos dos anti-TNF (RR: 2.19; IC 95%: 1.53–3.14). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes con falta de respuesta primaria a anti-TNF. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de eventos adversos entre ustekinumab y placebo.

En la RS con meta-análisis en red publicado por Singh y col. mencionada previamente, se incluyeron seis ECAs de inducción en pacientes con antecedentes de fracaso a anti-TNF (n: 1606).<sup>10</sup> Tres de los ECAs incluyeron exclusivamente pacientes con fracaso a anti-TNF (ustekinumab n: 2, adalimumab n:1), dos fueron análisis de subgrupos de ECAs (vedolizumab n:1, adalimumab n:1) y uno fue un ECA con vedolizumab en el que el 75% de la población había tenido exposición previa a anti-TNF. No se encontraron ECAs con infliximab ni con certolizumab y fracaso previo a otro anti-TNF. El ranking de tratamientos para inducción de la remisión clínica fue: adalimumab (SUCRA: 0,91), ustekinumab (SUCRA: 0,71), vedolizumab (SUCRA: 0,35), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la comparación indirecta de ustekinumab con adalimumab, ni con vedolizumab (muy baja certeza debido a elevada imprecisión y diferencias en las características de los pacientes incluidos).

Pagnini y col. publicaron en 2018 una RS con meta-análisis en red, en el cual evaluaron la eficacia en la inducción de la remisión y la respuesta clínica en pacientes no respondedores a agentes biológicos.<sup>12</sup> Se incluyeron ocho ECAs (ustekinumab n:2, adalimumab n:1, certolizumab n:1, vedolizumab n: 2 y natalizumab n:2) con 1281 pacientes en total. Cinco de los ECAs incluidos evaluaron remisión y respuesta clínica, dos sólo respuesta clínica y uno sólo remisión. En cuatro de los ECAs todos los pacientes incluidos habían recibido previamente anti-TNF, mientras en los otros cuatro solo una subpoblación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la inducción de la remisión, ni en la respuesta clínica entre los diferentes agentes biológicos evaluados. El ranking para inducción de remisión fue: adalimumab (SUCRA: 89,8), vedolizumab (SUCRA: 74), ustekinumab (SUCRA: 47), natalizumab (SUCRA: 37,7). El ranking para la inducción de respuesta clínica fue: natalizumab (SUCRA: 68), ustekinumab (SUCRA: 65,6), adalimumab (SUCRA: 63,6), vedolizumab (SUCRA: 54,2), certolizumab pegol (SUCRA: 36,1).

### ***Mantenimiento de la respuesta obtenida***

El ECA IM- UNITI (n: 397) tuvo como objetivo primario la remisión medida por CDAI en la semana 44. Los pacientes con respuesta adecuada en la fase de inducción y que completaron los estudios UNITI-1 y UNITI-2 podían ser incluidos en este estudio.<sup>5</sup> Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ustekinumab subcutáneo 90 mg cada ocho semanas, cada 12 semanas o placebo (más terapia habitual). Se observó una respuesta estadísticamente superior al placebo en ambas ramas de tratamiento activo, encontrándose en remisión en la semana 44, 53,1% de la rama ustekinumab cada 8 semanas, 48,8% de la rama cada 12 semanas y 35,9% del grupo placebo. La frecuencia de eventos adversos fue similar entre los tres grupos.

Hanauer y col. publicaron en 2020, un estudio observacional que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad a los tres años de seguimiento. Se incluyeron 567 pacientes, de los cuales, 237 correspondían a pacientes respondedores en los ECAs de inducción (y reasignados aleatoriamente en la semana cero de mantenimiento). Los pacientes que pertenecían a la rama placebo en el ECA de mantenimiento IM- UNITI fueron discontinuados y el ciego de todas las ramas de dicho ECA finalizó luego del análisis de la semana 44. Los pacientes continuaron recibiendo ustekinumab 90 mg cada ocho o cada 12 semanas según asignación inicial. A los tres años de seguimiento observaron que el 29,6% de los pacientes tratados con ustekinumab interrumpieron el tratamiento. Del total de los pacientes tratados con ustekinumab (aleatorizados y no aleatorizados) que ingresaron a la extensión a largo plazo, la remisión a los tres años fue del 56,3% y 55,1% para la administración cada 12 y cada ocho semanas, respectivamente. Los eventos de seguridad (por cien pacientes-año) fueron similares entre todos los pacientes tratados con ustekinumab que ingresaron a la extensión a largo plazo y la rama placebo (la cual había sido discontinuada en la semana 44).<sup>13</sup>

Davies y col. publicaron en 2019 una RS que tuvo como objetivo evaluar el mantenimiento de la remisión con los anticuerpos anti IL12/IL23 P40 en los pacientes con enfermedad de Crohn.<sup>14</sup> Respecto al ustekinumab, incluyeron el estudio IM-UNITI, descrito previamente, y la extensión a 22 semanas del estudio CERTIFI. Este último (n: 145) comparó ustekinumab subcutáneo (90 mg) administrado en las semanas ocho y 16, con placebo. A la semana 22 se observó que un 42% de los pacientes tratados con ustekinumab mantuvieron la remisión clínica en comparación con el 27% de la rama placebo (RR: 1,25; IC del 95%: 0,98 a 1,59). A su vez se observó que el 69% de la rama ustekinumab en comparación con el 42% del grupo placebo mantuvo la respuesta clínica en la semana 22 (RR: 1,89; IC del 95%: 1,27-2,77). Los eventos adversos más frecuentemente reportados en ambos estudios fueron infecciones, reacciones en el sitio de inyección, eventos relacionados con la misma enfermedad, dolor abdominal, náuseas, artralgia y cefalea. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de eventos adversos serios en comparación con placebo (11 versus 16%).

Sandborn y col. publicaron en 2018, un estudio que evaluó la eficacia de ustekinumab a dos años de seguimiento.<sup>15</sup> Los pacientes respondedores en el estudio IM-UNITI podían participar del estudio. Se incluyeron 718 pacientes (298 provenientes del ECA IM-UNITI y 420 no aleatorizados). El 86,5% completó la semana 96 del estudio. Se observó que el 64,4% de los pacientes tratados con ustekinumab cada ocho semanas y el 64,3% de los pacientes tratados con ustekinumab cada 12 semanas se encontraban en remisión clínica en la semana 92. Los eventos de seguridad (cada 100 pacientes- año) fueron similares entre los pacientes de la rama ustekinumab y el grupo placebo (semana cero-96), incluidos los eventos adversos no serios (447,76 versus 484,39), los eventos adversos serios (18,82 versus 19,24) y las infecciones graves (4,02 versus 4,09).

En la RS con meta-análisis en red publicada por Singh y col, previamente descrita, se incluyeron nueve ECAs (ustekinumabn:2, infliximab n: 2, adalimumab n: 3, certolizumab pegol n: 1, vedolizumab n: 1), con un total de 1854 pacientes, que evaluaron la eficacia y seguridad de diferentes agentes biológicos para el tratamiento de mantenimiento.<sup>10</sup> Cabe aclarar que todos los ECAs incluidos, reasignaron aleatoriamente a los pacientes que respondieron a la terapia de inducción, independientemente de la

exposición previa a anti-TNF. El ranking de tratamientos para mantener la remisión clínica fue: adalimumab (SUCRA: 0,97), infliximab (SUCRA: 0,68), vedolizumab (SUCRA: 0,52), certolizumab pegol (SUCRA: 0,48), ustekinumab (SUCRA: 0,36). En las comparaciones indirectas ustekinumab fue peor que adalimumab (OR: 0,46; IC 95%: 0,24-0,87), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con infliximab, ni con vedolizumab. En cuanto a la seguridad, el ranking respecto a un menor riesgo de eventos adversos serios en la etapa de mantenimiento fue: ustekinumab (SUCRA: 0,72, menor riesgo), adalimumab (SUCRA: 0,68), certolizumab pegol (SUCRA: 0,53), infliximab (SUCRA: 0,42) y vedolizumab (SUCRA: 0,25). Respecto al ranking de un menor riesgo de infección, infliximab (SUCRA: 0,83) y ustekinumab (SUCRA: 0,71) fueron los que mostraron menor riesgo, seguidos por vedolizumab (SUCRA: 0,47), adalimumab (SUCRA: 0,22) y certolizumab pegol (SUCRA: 0,12); en las comparaciones indirectas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de infecciones entre ustekinumab y ninguno de los otros agentes biológicos, siendo baja la tasa de infecciones serias con todos los agentes biológicos evaluados.

Varu y col. publicaron en 2019 una RS con meta-análisis en red con análisis de secuencia de tratamiento para evaluar la eficacia comparativa de ustekinumab, adalimumab, vedolizumab e infliximab en el mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión luego de un año de tratamiento.<sup>16</sup> Para este análisis se consideraron diferentes dosis aprobadas de los agentes biológicos. Se incluyeron 13 ECAs, nueve de inducción y cuatro de mantenimiento. El ranking de tratamientos para mantener la remisión fue: infliximab 5 o 10 mg/kg (SUCRA: 77), ustekinumab cada ocho semanas (SUCRA: 75), infliximab 5 mg/kg (SUCRA: 75), ustekinumab 90 mg cada 12 semanas (SUCRA: 69), adalimumab 40 mg/semana (SUCRA: 50), adalimumab 40 mg cada dos semanas (SUCRA: 44), vedolizumab 300 mg cada ocho semanas (SUCRA: 32) y vedolizumab cada cuatro semanas (SUCRA: 27). El ustekinumab 90 mg cada ocho semanas fue significativamente superior a vedolizumab 300 mg cada ocho semanas (OR: 1,60; IC 95%: 1,01–2,53) en mantener la remisión. El ranking para mantener la respuesta clínica fue: ustekinumab 90 mg cada ocho semanas (SUCRA: 89), ustekinumab 90 mg cada 12 semanas (SUCRA: 87), adalimumab 40 mg semana (SUCRA: 55), adalimumab 40 mg cada dos semanas (SUCRA: 48), vedolizumab 300 mg cada cuatro semanas (SUCRA: 37), vedolizumab 300 mg cada ocho semanas (SUCRA: 34), no existiendo información disponible de infliximab. El ustekinumab 90 mg cada ocho semanas fue estadísticamente superior al vedolizumab 300mg cada cuatro semanas (OR: 1,58; IC95%: 1,03–2,43) y cada ocho semanas (OR: 1,61; IC 95%: 1,04–2,47). Cabe aclarar que la mayoría de los estudios incluidos, fueron abiertos en la fase de inducción y los pacientes fueron aleatorizados en la fase de mantenimiento.

### **Curación endoscópica**

Rutgeerts y col. publicaron en 2018 un subestudio de los ECAs UNITI 1, UNITI 2 e IM-UNITI (n: 334) que evaluó la eficacia de ustekinumab en la inducción y mantenimiento de la curación endoscópica en pacientes con enfermedad moderada a severa, medida a través del cambio en la puntuación de la escala de actividad endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn [(su sigla en inglés *SES-CD*). Puntuación de 0 a 56, a mayor puntuación mayor severidad, considerándose una mejoría clínicamente significativa a una reducción  $\geq 3$  puntos)], desde la evaluación basal a la semana ocho, y como uno de los objetivos secundarios, a la semana 44. Se realizó endoscopias en la semana cero, ocho y 44 a

todos los pacientes, las cuales fueron analizadas en forma centralizada y ciega, por un único evaluador. Se observó una reducción mayor y estadísticamente significativa en la semana ocho en la escala SES-CD en el grupo de pacientes tratados con ustekinumab versus el grupo placebo (-2,8 versus -0,7 puntos). A su vez se observó un porcentaje significativamente mayor de pacientes que alcanzó una mejoría clínicamente significativa de la escala en el grupo tratado con ustekinumab (47,7% versus 29,9%). Se observaron diferencias numéricas, no estadísticamente significativas, a favor de ustekinumab en la reducción del puntaje de la escala en la semana 44 (-2,5 versus -1,9 puntos).<sup>17</sup>

### **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

Una ETS de Chile de 2018, acerca de certolizumab pegol y de ustekinumab en enfermedad de Crohn concluye que la evaluación los considera favorables para su inclusión.<sup>18</sup>

### **5.3 Costos de la tecnología**

Ueno y col publicaron en 2019 un estudio que comparó la eficacia relativa y la costo-efectividad de adalimumab, infliximab y ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa en Japón, basándose en los resultados de los ECAs.<sup>19</sup> Observaron que adalimumab se asoció con un costo numéricamente menor por paciente que alcanzó la remisión, en comparación con infliximab y un costo estadísticamente menor por paciente que alcanzó la remisión en comparación con ustekinumab.

Cabe aclarar que si bien a continuación se reportan los precios de venta al público, en la práctica pueden existir acuerdos especiales de precio y acceso entre las compañías farmacéuticas y los financiadores de salud.

El precio de venta al público de una ampolla de 130 mg de ustekinumab es de \$455.007,80 (pesos argentinos/julio 2020) equivalentes a aproximadamente USD 6.292 (dólares estadounidenses/julio 2020), por lo cual el costo aproximado de la etapa de inducción para un paciente con un peso promedio de 65 kg (dosis 6 mg/kg= 3 ampollas de 130 mg) es de AR\$ 1.365.023,4.<sup>20,21</sup> Cada jeringa pre-llenada de 90 mg tiene un costo de AR\$ 455.007,80 (pesos argentinos/julio 2020), equivalente a USD 6.292 (dólares estadounidenses/julio 2020) y equivalente a un costo mensual de AR\$ 151.669,27 (USD 2.097, dólares estadounidenses/julio 2020) al administrarse cada 12 semanas (dosis habitual) y AR\$ 227.503,9 (USD 3.148 dólares estadounidenses/julio 2020) mensual al administrarse cada ocho semanas.<sup>20,21</sup>

A continuación se mencionan los costos de sus principales comparadores, según el precio de venta al público:

Infliximab: la dosis que habitualmente se utiliza en enfermedad de Crohn es de 5 mg/kg en semana 0, 2, 6 y luego cada ocho semanas.<sup>22</sup> El precio de venta al público de una ampolla de infliximab para infusión endovenosa, es de ARS 87.595,10 (pesos argentinos/julio 2020), equivalente a aproximadamente USD 1.211 (dólares estadounidenses/julio 2020).<sup>21,23</sup> Para un paciente con un peso entre 65 a 80 kg se requerirían 4 ampollas por infusión (ARS 350.380,4) con un costo total del tratamiento de semanas 0, 2 y 6 de ARS 1.051.141,2; para la fase de mantenimiento el costo mensual aproximado es de ARS 175.190,2. Se aclara que los pacientes que perdieron la respuesta inicial a infliximab podrían beneficiarse con un aumento de dosis a 10 mg/kg cada 8 semanas.<sup>22</sup>

Adalimumab: La dosis inicial recomendada es de 160 mg subcutáneo, seguido de 80 mg subcutáneo dos semanas más tarde, lo que equivale a un costo aproximado para la etapa de inducción de ARS 306.855, pesos argentinos/julio 2020, equivalente a USD 4.242, dólares estadounidenses julio/2020 (correspondiente al costo de tres lapiceras pre-llenadas de 80 mg).<sup>21, 24,25</sup> Otras dos semanas más tarde comenzar el mantenimiento con 40 mg administrados en semanas alternas (costo mensual ARS 108.514,23). Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con adalimumab 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.<sup>25,26</sup>

Vedolizumab: la dosis recomendada es de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas a partir de entonces. El precio de venta al público de una ampolla de 300 mg es de ARS \$326.582,78 (pesos argentinos, diciembre 2019; equivalente a USD 4.516 dólares estadounidenses/julio 2020), siendo el costo total aproximado de la fase de inducción de AR\$ 979.748,34 y el costo mensual para la etapa de mantenimiento de ARS 163.291,39.<sup>21,27</sup> Los pacientes que experimenten una disminución de respuesta en el tiempo, podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab cada 4 semanas.<sup>28</sup>

En caso de realizarse escalonamiento de dosis, para ustekinumab implicaría un aumento del 50% de la misma, mientras que para infliximab, adalimumab y vedolizumab implicaría un aumento del 100% de las mismas y, en consecuencia, de sus costos.

Certolizumab pegol: El precio de venta al público de dos jeringas de 200 mg es de ARS 101.996,45 (pesos argentinos, julio 2020; equivalente a USD 1.410 dólares estadounidenses/julio 2020).<sup>21,29</sup> En la etapa de inducción se utilizan 400 mg día 0, 15 y 30 (costo total aproximado, ARS 305.989,35) y luego 400 mg por mes (costo mensual aproximado ARS 101.996,45).<sup>30</sup>

#### **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. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II 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.

La guía de la Organización Europea de colitis y enfermedad de Crohn (ECCO, del inglés *European Crohn's and Colitis Organisation*) de 2020, de la Sociedad Británica de Gastroenterología de 2019 (BSG, del inglés *British Society of Gastroenterology*), la guía de la Sociedad de Gastroenterología de Canadá de 2019 y la del Colegio Estadounidense de Gastroenterología (ACG, del inglés *American College of Gastroenterology*) de 2018, recomiendan al ustekinumab como una alternativa para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn, tanto en pacientes con falta de respuesta al tratamiento convencional como en aquellos con falta de respuesta a anti-TNF.<sup>3,6,31,32</sup> La ECCO menciona que deben considerarse las características del paciente, la disponibilidad local de los

diferentes agentes biológicos, las preferencias y los costos, para la elección; mientras que BSG menciona que debe considerarse el precio de las diferentes opciones al momento de tomar la decisión.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) y la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomiendan ustekinumab en enfermedad de Crohn moderada-severa con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a anti-TNF.<sup>33,34</sup> Mencionan que la elección entre ustekinumab y otros agentes biológicos debe ser individualizada para cada paciente, y que en caso de que más de una opción sea adecuada debe elegirse la menos costosa. Cabe señalar que la inclusión de ustekinumab al sistema de salud del Reino Unido fue luego de un acuerdo confidencial de precio, que terminó siendo menor que el de sus comparadores. El Sistema de Salud de Australia cubre el uso de ustekinumab para enfermedad moderada-severa con fracaso o intolerancia a tratamiento convencional o a anti-TNF; mientras que el Consorcio Escocés de Medicamentos lo cubre tanto en pacientes con fracaso o intolerancia a anti-TNF como al tratamiento convencional.<sup>35,36</sup>

Financiadores privados de Estados Unidos como Aetna y Anthem cubren al ustekinumab en enfermedad moderada-severa y falta de respuesta al tratamiento convencional u otro agente biológico.<sup>37,38,39,40</sup> La mayoría de los financiadores públicos de Estados Unidos y Europa cubren al ustekinumab en esta indicación, aunque algunos no lo mencionan.<sup>41,42,43</sup> La mayoría de las políticas de cobertura de Latinoamérica relevadas, no mencionan o no cubren al ustekinumab en enfermedad de Crohn.<sup>44,45,46,47, 44,45</sup> Ustekinumab no se encuentra en el programa de recupero SUR para enfermedad de Crohn (a diferencia de infliximab, adalimumab y certolizumab, los cuales se encuentran incluidos).<sup>46</sup>

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

	Financiador o Institución	País	Año	Falta de respuesta a terapia habitual	Falta de respuesta a anti-TNF
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)	Argentina	2016	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2020	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2020	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2019	NM*	NM*
	POS (#)	Colombia	2020	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2019	NM	NM
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2020	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2020	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia	2017	Sí	Sí
	Provincial Funding Summary	Canadá	2020	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	2017	Sí	Sí
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia	2017	Sí	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU.	2020	NM	NM
	Aetna	EE.UU.	2020	Sí	Sí
	Anthem	EE.UU.	2020	Sí	Sí
	Consortio Escocés de Medicamentos	Escocia	2017	Sí	Sí
	Cigna	EE.UU.	2020	Sí	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2017	Sí	Sí	
Guías de práctica	Guía Organización Europea de colitis y enfermedad de Crohn	Internacional	2020	Sí	Sí
	Guía Sociedad Británica de Gastroenterología	Reino Unido	2019	Sí	Sí
	Guía Sociedad Gastroenterología Canadá	Canadá	2019	Sí	Sí
	Guía Colegio Estadounidense de Gastroenterología	EE.UU.	2018	Sí	Sí

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 sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Janssen Cilag, Sociedad Argentina de Gastroenterología, FONDECCU, GADECCU, Grupo Argentino de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa y a la Fundación Más Vida.

## Informe de Respuesta Rápida

### ***Ustekinumab en enfermedad de Crohn***

Fecha de realización: Septiembre del 2020

ISSN 1668-2793

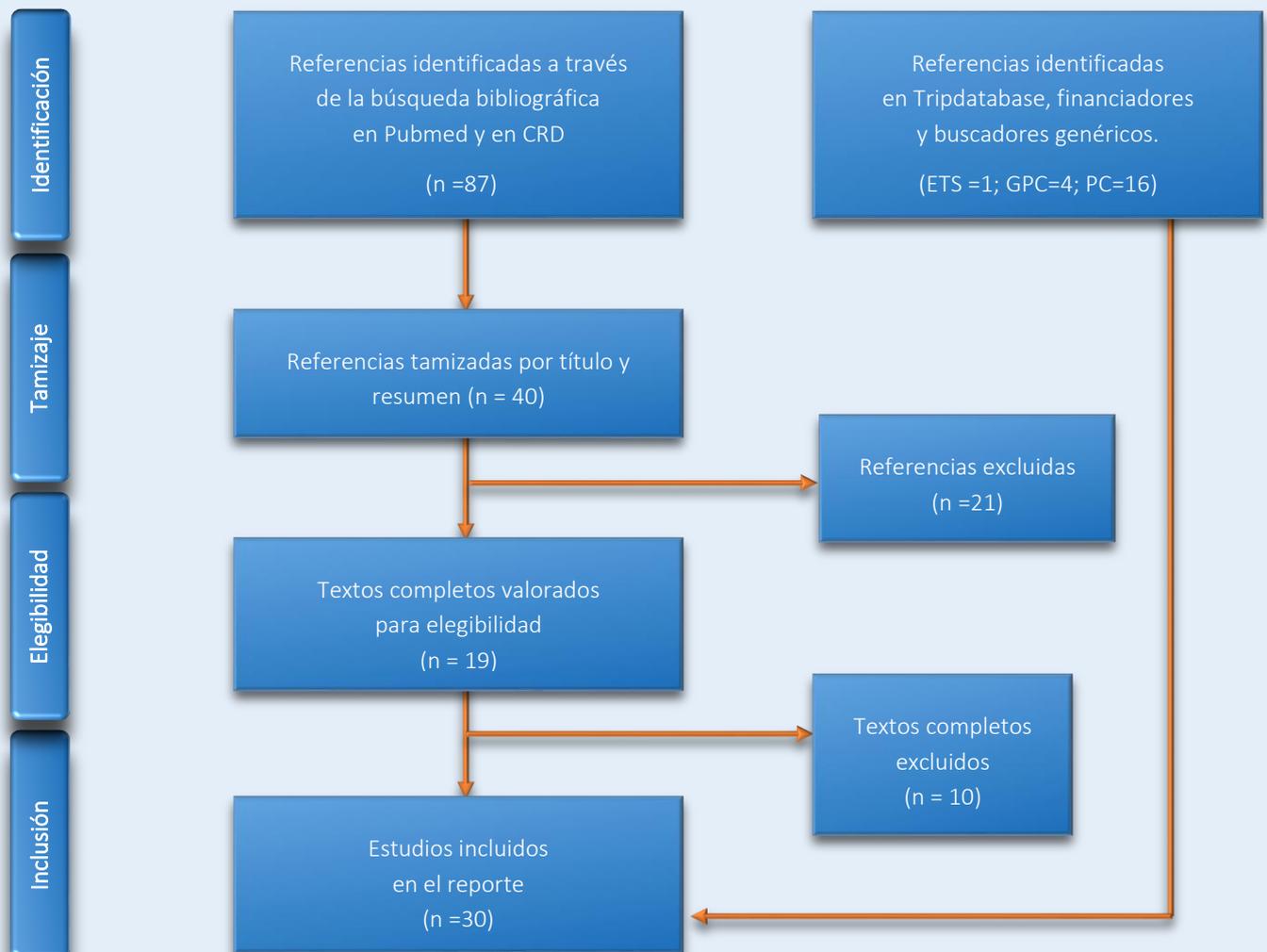
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**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

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 18 de julio de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Ustekinumab[Mesh] OR Stelara[tiab] OR Ustekinumab[tiab]) AND (Inflammatory Bowel Diseases[Mesh] OR Inflammatory Bowel[tiab] OR Crohn[tiab] OR Granulomatous Enteritis[tiab] OR Regional Enteritis[tiab] OR Granulomatous Colitis[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 (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:

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 el sistema de 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.

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

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



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 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
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.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt;0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt;0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt;0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt;0,90</math> y <math>&lt;1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt;0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el 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/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $<0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina <sup>ó</sup></li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> <sup>ó</sup></li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina <sup>ó</sup></li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

**\*Costo-efectivo: se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.**

**§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).**

**¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).**

**£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.**

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

**ANEXO II. Índice de la actividad de la enfermedad de Crohn (Crohn's disease activity index, CDAI)**

Ítems/días	1 2 3 4 5 6 7	SUMA X Factor = Subtotal
Número heces muy blandas o líquidas		2
Dolor abdominal 0 = no; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave		5
Estado general 0 = bueno; 1 = aceptable; 2= malo; 3 = muy malo; 4 = terrible		7
Número de manifestaciones clínicas: Artritis/artralgia Iritis/uveítis Eritema Nodoso Pioderma Aftas Fisura anal/fistula/absceso Otras fistulas Fiebre > 38,5°C en la última semana		20
Tomando antidiarréicos (0 = No; 1 = Sí)		30
Masa abdominal (0 = No; 1 = Dudosa; 2 = Sí)		10
Hematocrito Hombre (47%) Mujer(42%) Valor actual		6
Peso corporal ____ Peso estándar ____ Porcentaje por debajo del peso estándar		1

**Recuento total:** habitualmente entre 0-600 puntos

**Interpretación:**

<b>0 - 149 puntos:</b> Remisión asintomática
<b>150 - 220 puntos:</b> Enfermedad de Crohn activa de forma leve a moderada
<b>221 - 450 puntos:</b> Enfermedad de Crohn activa de forma moderada a grave
<b>Mayor a 450 puntos:</b> Enfermedad activa de forma grave a fulminante

*Aclaración:* los pacientes que requieren esteroides para permanecer asintomáticos no se consideran en remisión; se hace referencia a ellos como “dependientes de esteroides”.

### ANEXO III. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa

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 enfermedad de Crohn moderada-severa,
  - y efectos adversos inaceptables o respuesta inadecuada a al menos tres meses de tratamiento con corticoides combinados con inmunosupresores.
  - o efectos adversos inaceptables o respuesta inadecuada a agentes biológicos anti-TNF administrados al menos por tres meses.



#### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

- Inducción: ustekinumab 6 mg/kg endovenoso
- Mantenimiento: comenzar ocho semanas posterior a la inducción con ustekinumab 90 mg subcutáneo cada 12 semanas (ante respuesta insuficiente valorar aumento de frecuencia de dosis cada ocho semanas). Documentar mediante resumen de historia clínica por médico especialista en gastroenterología, la respuesta clínica a las 16 semanas.



#### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

- El paciente deberá adjuntar resumen por especialista (gastroenterólogo) donde conste el diagnóstico y severidad de la enfermedad, los tratamientos previos recibidos y la respuesta a los mismos.
- Endoscopia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020. doi:10.1159/000506364
2. K Avila. Relato anual 2017: enfermedades inflamatorias intestinales: indicaciones técnicas y quirúrgica. *Rev Arg Coloproct*. 2017;28(1):1-3.
3. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517. doi:10.1038/ajg.2018.27
4. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: Monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther Suppl*. 2003;17(2):11-17.
5. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi:10.1056/NEJMoa1602773
6. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ustekinumab (Stelara®). Buenos Aires; 2018. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/marzo\\_2019/Dispo\\_MSYSYS\\_2197-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYSYS_2197-19.pdf). Published 2018. Accessed July 18, 2020.
8. Food and Drug Administration (FDA). Stelara (Ustekinumab). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/761044Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761044Orig1s000Approv.pdf). Published 2016. Accessed July 18, 2020.
9. European Medicine Agency (EMA). Stelara. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf). Accessed July 18, 2020.
10. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(4):394-409. doi:10.1111/apt.14852
11. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- $\alpha$ -refractory Crohn's disease patients: A systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2017;6(7):601-612. doi:10.2217/cer-2017-0022
12. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: Efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/6317057
13. Hanauer S, Sandborn W, Feagan B et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23-32. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz110
14. Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(12). doi:10.1002/14651858.CD012804.pub2
15. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(1):65-77. doi:10.1111/apt.14794
16. Varu A, Wilson FR, Dyrda P, Hazel M, Hutton B, Cameron C. Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):733-756. doi:10.1080/03007995.2019.1580094
17. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045-1058. doi:10.1053/j.gastro.2018.06.035
18. Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia. Ministerio de Salud Chile. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Enfermedad de Crohn. Certolizumab pegol y ustekinumab. [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1022008/enfermedad\\_crohn.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1022008/enfermedad_crohn.pdf). Accessed July 18, 2020.
19. Ueno F, Doi M, Kawai Y, Ukawa N, Cammarota J, Betts KA. Number needed to treat and cost per remitter for biologic treatments of Crohn's disease in Japan. *J Med Econ*. 2020;23(1):80-85. doi:10.1080/13696998.2019.1642900
20. Kairos. Ustekinumab (Stelara). <https://www.preciosderemedios.com.ar/precios/?pattern=kairos>. Accessed July 20, 2020.
21. Tipo de cambio. <https://www.bna.com.ar/Cotizador/MonedasHistorico>. Accessed July 31, 2020.
22. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Infliximab (Remicade). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf). Accessed July 28, 2020.
23. Kairos. Infliximab (Remicade). <https://www.preciosderemedios.com.ar/precios/?pattern=kairos>.

- Accessed July 20, 2020.
24. Kairos. Adalimumab (Humira). <https://www.preciosderemedios.com.ar/precios/?pattern=kairos>. Accessed July 20, 2020.
  25. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 0823. [http://www.anmat.gob.ar/boletin\\_anmat/febrero\\_2013/Dispo\\_0823-13.pdf](http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/febrero_2013/Dispo_0823-13.pdf).
  26. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Adalimumab (Humira). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf). Accessed July 28, 2020.
  27. Kairos. Vedolizumab (Entyvio). <https://www.preciosderemedios.com.ar/precios/?pattern=kairos>. Accessed July 20, 2020.
  28. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Vedolizumab (Entyvio). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf). Accessed July 28, 2020.
  29. Kairos. Certolizumab pegol (Cimzia). <https://www.preciosderemedios.com.ar/precios/?pattern=kairos>. Accessed July 20, 2020.
  30. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Certolizumab pegol (Cimzia). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_es.pdf). Accessed July 28, 2020.
  31. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
  32. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(3):e1-e34. doi:10.1093/jcag/gwz019
  33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. [www.nice.org.uk/guidance/ta456](http://www.nice.org.uk/guidance/ta456). Accessed July 18, 2020.
  34. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ustekinumab (Stelara — Janssen Inc.) Indication: Crohn's disease. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501\\_complete\\_Stelara\\_Mar-23-17.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501_complete_Stelara_Mar-23-17.pdf). Accessed July 18, 2020.
  35. MedicineWise NPS. Ustekinumab (Stelara) PBS listed for severe Crohn's disease. <https://www.nps.org.au/radar/articles/ustekinumab-stelara-pbs-listed-for-severe-crohns-disease>. Accessed July 18, 2020.
  36. Scottish Medicines Consortium. ustekinumab (Stelara). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ustekinumab-stelara-fullsubmission-125017/>. Accessed January 7, 2021.
  37. Aetna. Ustekinumab (Stelara). [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900\\_999/0912.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0912.html). Accessed July 18, 2020.
  38. Anthem. Stelara (ustekinumab). [https://mediproviders.anthem.com/Clinical Pharmacy Policies/PHARM\\_ALL\\_Stelara.pdf](https://mediproviders.anthem.com/Clinical Pharmacy Policies/PHARM_ALL_Stelara.pdf). Accessed July 18, 2020.
  39. Cigna. Ustekinumab. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw/medications/ustekinumab-d07396a1>. Accessed July 18, 2020.
  40. Cigna. Master precertification list. <https://www.cigna.com/static/www-cigna-com/docs/individuals-families/master-precertification-list-for-providers.pdf>. Accessed July 18, 2020.
  41. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/>. Accessed February 15, 2020.
  42. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) A. <https://www.g-ba.de/ueber-den-gba/wer-wir-sind/>. Accessed July 20, 2020.
  43. Haute Autorité de Santé (HAS). STELARA (ustekinumab), immunosuppressive interleukin inhibitor. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/stelara\\_mc\\_summary\\_ct15850.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/stelara_mc_summary_ct15850.pdf). Accessed July 20, 2020.
  44. CONITEC. <http://conitec.gov.br>. Accessed July 20, 2020.
  45. Agência Nacional de Saúde Suplementar. <http://www.ans.gov.br/>. Accessed July 20, 2020.
  46. Consejo de Salubridad México. Cuadro Básico de Medicamentos. [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5558305&fecha=23/04/2019](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5558305&fecha=23/04/2019). Accessed July 20, 2020.
  47. Minsalud Colombia. POS pópuli medicamentos. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/HomeMedicamentos.aspx>. Accessed July 20, 2020.

