



Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías
Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Enfermedad de Crohn.

Tecnología Sanitaria Evaluada: Certolizumab pegol y Ustekinumab

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Lupus Eritematoso Sistémico. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos	9
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	12
Certolizumab pegol	12
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	14
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	15
10.a Eficacia de los tratamientos.....	15
10.b Seguridad de los tratamientos	23
Certolizumab pegol	23
Ustekinumab	26
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	27
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	27
Costo por paciente.....	35
Impacto presupuestario	35
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	38
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	41
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	43
15. CONCLUSIÓN	44
16. REFERENCIAS	45

ENFERMEDAD DE CROHN

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.



2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

- Certolizumab pegol y ustekinumab

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

- Enfermedad de Crohn.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

- Certolizumab pegol y ustekinumab para pacientes adultos con la enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.



5. RESUMEN EJECUTIVO

La Enfermedad de Crohn forma parte del grupo de enfermedades denominadas enfermedades inflamatorias intestinales, que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo y tiende a tener un compromiso segmentario. Las áreas que comprometen con mayor frecuencia son el íleon terminal y el ciego. Se definen como áreas comprometidas aquellas que presentan úlceras. Esta enfermedad se caracteriza por episodios de actividad y remisión de la inflamación, de curso progresivo que puede avanzar a la estenosis o formación de fístulas.

En el hemisferio occidental, se estima que la incidencia de Enfermedad de Crohn es de 6 a 15 casos por 100.000 habitantes, mientras que la prevalencia es de 50 a 200 casos por 100.000 habitantes. Estudios piloto en nuestro país indican que la incidencia de este problema de salud sería de 1,7 por 100.000 habitantes y una prevalencia de 30 por 100.000 habitantes.

Este informe evalúa certolizumab pegol y ustekinumab para pacientes adultos con la enfermedad de Crohn activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Esta condición de salud cuenta con cobertura para los medicamentos infliximab y adalimumab en el contexto de Ley N° 20.850 (Ley Ricarte Soto) para pacientes con Enfermedad de Crohn Grave Refractaria a Tratamiento Habitual.

Eficacia de los tratamientos

Eficacia de los tratamientos certolizumab pegol y ustekinumab para personas con Enfermedad de Crohn grave.

Certolizumab pegol

No se identificó evidencia directa que evaluaba el efecto de certolizumab pegol en comparación con mejor terapia disponible ya cubierta (infliximab o adalimumab) en personas con enfermedad de Crohn grave, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose una revisión sistemática que utilizó la técnica metaanálisis en red para comparar ambos fármacos. De acuerdo a esta evidencia, el uso de certolizumab es probablemente menos efectivo en lograr remisión clínica que infliximab o adalimumab, y podría no existir diferencia en el riesgo de efectos adversos, o ser de escasa cuantía, entre certolizumab e infliximab o adalimumab, pero la certeza de la evidencia es baja.

Ustekinumab

No se identificó evidencia directa que evaluaba el efecto de ustekinumab en comparación con mejor terapia disponible ya cubierta (infliximab o adalimumab) en personas con enfermedad de Crohn



grave, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose una revisión sistemática que utilizó la técnica metaanálisis en red para comparar ambos fármacos. De acuerdo a esta evidencia, el uso de ustekinumab podría ser menos efectivo en lograr remisión clínica que infliximab o adalimumab, pero la certeza de la evidencia es baja; y también podría no existir diferencia en el riesgo de efectos adversos, o ser de escasa cuantía, entre ustekinumab e infliximab o adalimumab, pero la certeza de la evidencia es baja.

Análisis Económico

La búsqueda de literatura de evaluaciones económicas permitió concluir que los resultados de estudios son heterogéneos cuando se compara la costo-efectividad de certolizumab pegol versus adalimumab e infliximab para pacientes con enfermedad de Crohn moderado a severo refractarios a tratamiento convencional. Por otro lado, se encontraron 2 estudios que evaluaron la costo-efectividad del tratamiento de ustekinumab versus adalimumab para pacientes con la condición de salud evaluada. La conclusión de ambos estudios es que ustekinumab domina en términos de costo efectividad a adalimumab.

En relación a la cobertura que se estaría brindando a certolizumab pegol en agencias internacionales, solo se encontró que en Brasil se recomienda su incorporación para al sector público para el tratamiento de Enfermedad de Crohn moderado a severo en pacientes refractarios a tratamiento convencional. En el caso de ustekinumab, se puede afirmar que en Reino Unido (NICE), en Australia (PBAC) y en Canadá (CADTH) existe evidencia de una recomendación afirmativa de cobertura de ustekinumab para el tratamiento de Enfermedad de Crohn.

En lo referente al análisis de impacto presupuestario, se debe mencionar que el número de pacientes considerados corresponde a los pacientes que ingresarían en los próximos años a la cobertura de Ley 19.850. Esto con el objetivo de determinar si certolizumab pegol y ustekinumab resulta ser de un menor gasto para los pacientes que ingresan en comparación a tratamientos actuales. En efecto, a los precios ofertados por laboratorio se estima que el impacto presupuestario de certolizumab pegol es de \$ 262 millones y ustekinumab es de \$ 436 millones de pesos el primer año de ingreso a cobertura.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

De acuerdo a la División de Gestión de Redes Asistenciales, existe una recomendación alta con observaciones, ya que se cuenta con oferta de Red tanto pública, privada y FFAA, con la observación de cierta limitación en exámenes diagnósticos imaginología compleja, colonoscopia y algunas brechas menores en almacenamiento del fármaco.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Enfermedad de Crohn	Certolizumab pegol	Favorable	No se excluye	
Enfermedad de Crohn	Ustekinumab	Favorable	No se excluye	



6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Enfermedad de Crohn forma parte del grupo de enfermedades denominadas enfermedades inflamatorias intestinales, que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo y tiende a tener un compromiso segmentario. Las áreas que comprometen con mayor frecuencia son el íleon terminal y el ciego. Se definen como áreas comprometidas aquellas que presentan úlceras. Esta enfermedad se caracteriza por episodios de actividad y remisión de la inflamación, de curso progresivo que puede avanzar a la estenosis o formación de fístulas (1).

En el hemisferio occidental, se estima que la incidencia de Enfermedad de Crohn es de 6 a 15 casos por 100.000 habitantes, mientras que la prevalencia es de 50 a 200 casos por 100.000 habitantes. Al respecto, se reporta que las más altas incidencias de esta enfermedad se producen en el Norte de Europa, Reino Unido y Norte América (2). Adicionalmente, se indica que en los últimos años ha evidenciado un aumento relevante de la incidencia y de la prevalencia, tanto en países en desarrollo como desarrollados (3).

En Chile no existen estudios con un número significativo de pacientes que permitan describir las características epidemiológicas de la Enfermedad de Crohn (1). Sin embargo, estudios pilotos en nuestro país indican que la incidencia de este problema de salud sería de 1,7 por 100.000 habitantes y una prevalencia de 30 por 100.000 habitantes(3).

La edad de diagnóstico en la mayor parte de los pacientes con Enfermedad de Crohn se produce usualmente entre los 20 y 30 años, sin embargo, el diagnóstico se puede presentar a cualquier edad (4,5).

Cabe mencionar que los tratamientos adalimumab e infliximab para Enfermedad de Crohn grave refractaria a tratamiento habitual ya se encuentran cubiertos por Ley N° 20.850 (Ley Ricarte Soto).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico diferencial asociado con la Enfermedad de Crohn varía según el sitio involucrado y la cronicidad de la presentación clínica. En muchos pacientes los primeros síntomas son leves e inespecíficos. El diagnóstico diferencial incluye síndrome del intestino irritable, intolerancia a la lactosa, colitis infecciosa y la colitis ulcerosa. Se requiere que el paciente presenta un historial consistente (dolor en el cuadrante inferior derecho, diarrea prolongada, sangrado, fiebre y antecedentes familiares de la enfermedad inflamatoria intestinal) y las pruebas de laboratorio normales (anemia y deficiencia de hierro) pueden llevar a la sospecha de Enfermedad de Crohn. La colonoscopia es el método diagnóstico (6).

De acuerdo a los criterios de gravedad, los pacientes se clasifican en los siguientes subgrupos:

- **Remisión asintomática:** pacientes sin síntomas, ya sea espontáneamente o después del procedimiento médico o quirúrgico.
- **Enfermedad de Crohn leve o moderada:** pacientes ambulatorios capaces de tolerar dieta oral sin deshidratación, toxicidad, sensibilidad abdominal, masa, obstrucción, o pérdida de peso mayor a un 10%.
- **Enfermedad de Crohn moderada a severa:** pacientes en quienes falla el tratamiento leve y moderado o presentan síntomas importantes como fiebre, pérdida de peso, dolor y sensibilidad, náuseas y vómitos en forma intermitente o anemia.
- **Enfermedad de Crohn grave o fulminante:** presentan fiebre alta, vómito persistente, obstrucción intestinal, signos peritoneales significativos, caquexia, o evidencia de un absceso. Una proporción importante de estos pacientes no responde al tratamiento convencional (primera línea) con glucocorticoides, 5-aminosalicilato, antibióticos o inmunosupresores. Esta definición clínica corresponde normalmente, pero no exclusivamente, a una puntuación del Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI) de 300 o más, o una puntuación Harvey-Bradshaw, de 8 a 9 o superior (6).

Además, se ha definido como Enfermedad de Crohn grave a aquellos pacientes en que se produjo daños en el intestino, evidenciando por falta de respuesta a los tratamientos médicos y que condujo a la necesidad de cirugía con resecciones intestinales o a aquellos con enfermedad perianal compleja (7).



7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

El objetivo de los tratamientos farmacológicos es reducir los síntomas, mejorar y mantener la calidad de vida y al mismo tiempo minimizar la toxicidad relacionada con el uso de los medicamentos, tanto en el corto como en el largo plazo.

El tratamiento de primera línea implica la entrega de glucocorticoides, 5-aminosalicilato, antibióticos e inmuno-supresores.

En cuanto a la segunda línea, que son los tratamientos evaluados en este informe, corresponde a medicamentos biológicos denominados anticuerpos monoclonales quiméricos, dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF). Entre los medicamentos Anti-TNF para Enfermedad de Crohn se encuentra infliximab, adalimumab, natalizumab, vedolizumab y golimumab, además, de los evaluados en este informe certolizumab pegol y ustekinumab. Cabe mencionar que infliximab y adalimumab se encuentran cubiertos por Ley N° 20.850.

Pacientes que presenten fístulas con complicaciones requerirán de cirugía. En efecto, se recomienda cirugía electiva en Enfermedad de Crohn sólo para el manejo de complicaciones (8).



8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) expresado en Escherichia coli y conjugado con polietilenglicol (PEG).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

Certolizumab pegol

Registro e Indicación

Certolizumab pegol cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2227/16	CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL	2011-12-20	LABORATORIO BIOPAS S.A.

Laboratorio

Cimzia® (Biopas S.A.).

Posología

Dosis de inicio de 400 mg, repetir en semana 2 y 4. Luego continuar con 400 mg cada cuatro semanas (FDA).

Ustekinumab

Registro e Indicación

Ustekinumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2688/18	STELARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 130 mg/26 mL (USTEKINUMAB)	20-01-2018	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.

B-2392/14	STELARA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 45 mg/ 0,5 mL	03-06-2014	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
B-2145/15	STELARA SOLUCIÓN INYECTABLE 45 mg	14-06-2010	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
B-2393/14	STELARA SOLUCIÓN INYECTABLE 90 mg/ 1 mL	03-06-2014	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.

Laboratorio

Stelara® (Johnson & Johnson S.A.).

Posología

El tratamiento con ustekinumab se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente (≤ 55 Kg, 260 mg; >55 kg a ≤ 85 kg, 390 mg; >85 kg, 520 mg). La primera dosis subcutánea de 90 mg se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.



9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.a Eficacia de los tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de certolizumab pegol y ustekinumab en relación a las alternativas de tratamiento identificadas por especialistas en la patología.

CERTOLIZUMAB PEGOL

Pregunta

En pacientes con enfermedad de Crohn grave ¿Se debe usar certolizumab pegol en comparación a mejor terapia disponible (infliximab o adalimumab)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Pacientes con enfermedad de Crohn grave.

Intervención: Certolizumab pegol.

Comparación: Mejor terapia disponible ya cubierta (infliximab o adalimumab).

Desenlaces (outcomes): Remisión clínica (CDAI, HB), remisión endoscópica, efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando la intervención de interés, sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos que abordan la comparación pertinente a este informe.

Tampoco se identificaron ensayos relevantes en la búsqueda adicional, por lo tanto, se llevó a cabo una estimación del efecto mediante evidencia indirecta, a partir de la mejor revisión sistemática disponible con metaanálisis en red (9).

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 14 revisiones sistemáticas (6–19), sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes. Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron la dos revisiones que utilizaron la técnica de metaanálisis en red (9,10), seleccionando la primera, por constituir una revisión con menor riesgo de sesgo y mayor claridad en el reporte de los resultados ¹ .
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) anti-integrina (vedolizumab) o anti-IL12/23 (ustekinumab)

¹ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b68604f6ec0d619c687b317>

	<p>El único ensayo que utilizó certolizumab para la primera línea de inducción de remisión fue el ensayo de Sandborn et al 2011 (23):</p> <p>Características basales</p> <p>Los participantes del ensayo de Sandborn 2011 tenían en promedio las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad 37 años - 55% sexo femenino - Índice de masa corporal 24 - Duración de la enfermedad de Crohn 7 años - PCR 9 mg/L - 98% había utilizado al menos un medicamento (inmunosupresores, salicilatos o corticoides) - <i>Crohn's disease Activity index</i> = 277 puntos
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>De los 8 ensayos que se utilizaron para integrar la red:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. El ensayo de Sandborn 2011 utilizó inyecciones subcutáneas de certolizumab pegol 400 mg, a las semanas 0, 2 y 4. b. Los ensayos que usaron alguna de las comparaciones relevantes para este informe utilizaron infliximab (24,25) y adalimumab (26,27).
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Inducción de remisión clínica y respuesta clínica, seguridad (riesgo de infecciones).</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Los estudios fueron financiados por UCB Pharma.</p>



Resumen de resultados

Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de certolizumab pegol en comparación a mejor terapia disponible (infiximab o adalimumab) en personas con enfermedad de Crohn.

Certolizumab versus infiximab o adalimumab para la enfermedad de Crohn					
Pacientes	Enfermedad de Crohn grave activa, primera línea.				
Intervención	Certolizumab				
Comparación	Infiximab o adalimumab				
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto absoluto estimado*		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Infiximab -adalimumab	CON Certolizumab		
Remisión clínica*	-- 8 ensayos incluidos en una revisión sistemática (9)	Certolizumab versus infiximab OR 0,23 (IC 95% 0,10 a 0,55) Certolizumab versus adalimumab OR 0,36 (IC 95% 0,15 a 0,86)		⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Certolizumab es probablemente menos efectivo en lograr remisión clínica que infiximab o adalimumab.
Efectos adversos severos (infecciones)	-- 8 ensayos incluidos en una revisión sistemática (9)	Certolizumab versus infiximab OR 0,78 (IC 95% 0,41 a 1,51) Certolizumab versus adalimumab OR 0,51 (IC 95% 0,27 a 0,96)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Podría no existir diferencia en el riesgo de efectos adversos, o ser de escasa cuantía, entre certolizumab e infiximab o adalimumab, pero la certeza de la evidencia es baja

OR: Odds ratio
IC: Intervalo de confianza del 95%.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*CDAI <150. CDAI = Crohn's disease Activity index. Consiste en 8 factores, que son ponderados de distinta manera, para dar un puntaje de 0 a 600, con puntajes mayores indicando enfermedad más severa.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas).
² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es ancho e incluye la posibilidad de estimadores que llevarían a decisiones diferentes en ambos extremos. Si bien el intervalo es muy ancho, se disminuyó la certeza sólo en 1 nivel porque el resto de las técnicas metanalíticas, incluyendo el ranking de intervenciones, refuerza que las diferencias son escasas.

Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Los resultados de este informe se aplican a pacientes adultos con enfermedad de Crohn, en quienes se plantea el uso de fármacos biológicos, es decir, en quienes han fracasado al tratamiento inicial, o no lo toleran, y persisten con un índice de actividad elevado, en la categoría moderada-severa (CDAI >220 pero <450), y que no han fallado a otro fármaco biológico anteriormente.

Es importante destacar que, en muchos ensayos, incluyendo el de Sandborn 2011, los pacientes con enfermedad grave, es decir CDAI > 450 fueron excluidos, lo que hace que las conclusiones de este informe deban aplicarse con cautela al grupo de pacientes con enfermedad severa definida por CDAI.

Las conclusiones presentadas en este informe deben ser extrapoladas con cautela a los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizada, ya que no se identificó evidencia evaluando este subgrupo, el cual en general se estima que puede responder distinto. Por lo tanto, este informe constituye evidencia indirecta para este último.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces presentados corresponden a aquellos críticos para la toma de decisión. No se presentaron los resultados de respuesta clínica (disminución de CDAI en más de 100 puntos) por considerarse menos críticos que aquellos incluidos en la tabla. Sin embargo, su inclusión no llevaría a cambios relevantes en el informe. Tampoco se presentaron algunos desenlaces sugeridos por el equipo del Ministerio de Salud o expertos designados por éste, como por ejemplo la remisión endoscópica, por no encontrarse disponible en la evidencia identificada.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que certolizumab es superior a placebo (9,10,13,14,16,19–21), sin embargo, solo una de ellas comparó certolizumab contra otras alternativas (10), llegando a una conclusión similar, es decir, que certolizumab podría ser menos efectivo que infliximab o adalimumab.

USTEKINUMAB

Pregunta

En pacientes con Enfermedad de Crohn ¿Se debe usar Ustekinumab en comparación a Mejor terapia disponible ya cubierta (infliximab o adalimumab)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Pacientes con enfermedad de Crohn grave

Intervención: ustekinumab

Comparación: Mejor terapia disponible ya cubierta (infliximab o adalimumab)

Desenlaces (outcomes): Remisión clínica (CDAI, HB), remisión endoscópica, efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando la intervención de interés, sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos que abordan la comparación pertinente a este informe.

Por lo tanto, se llevó a cabo una estimación del efecto mediante evidencia indirecta, a partir de la única revisión sistemática disponible con metaanálisis en red (9).

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 7 revisiones sistemáticas (9,12,28–32), sin embargo ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes. Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizó la única revisión que utilizó la técnica de metaanálisis en red (9) ².</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Criterios de inclusión La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) anti-integrina (vedolizumab) o anti-IL12/23 (ustekinumab) El único ensayo que utilizó ustekinumab para la primera línea de inducción de remisión fue el UNITI 2 (33):</p> <p>Características basales Los participantes del ensayo UNITI-2 tenían en promedio las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad 39 años - 54% sexo femenino - Peso 73 kilogramos - Duración de la enfermedad de Crohn 9 años - PCR 8 mg/L

² Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b5f942c7db23a7af780d9dc>

	<ul style="list-style-type: none"> - Calprotectina fecal 470 mg/kg - 77% había utilizado al menos un medicamento (inmunosupresores, salicilatos o corticoides) - <i>Crohn's disease Activity index</i> = 303 puntos
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<p>De los 8 ensayos que se utilizaron para integrar la red:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. El ensayo UNITI 2 evaluó dos dosis de ustekinumab, por infusión única endovenosa de 130 mg y una dosis ajustada por peso de 6 mg/kg, además de tener una rama placebo. b. Los ensayos que usaron alguna de las comparaciones relevantes para este informe utilizaron infliximab (24,25) y adalimumab (26,27).
Qué tipo de desenlaces se midieron	Inducción de remisión clínica y respuesta clínica, seguridad (riesgo de infecciones).
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	El estudio UNITI 2 fue financiado por Janssen Research and Development.



Resumen de resultados

Tabla 4. Resumen de evidencia del efecto de Ustekinumab en comparación a mejor terapia disponible (Infliximab o adalimumab) en personas con enfermedad de Crohn.

Ustekinumab versus infliximab o adalimumab para la enfermedad de Crohn					
Pacientes	Enfermedad de Crohn grave activa, primera línea.				
Intervención	Ustekinumab				
Comparación	Infliximab o adalimumab				
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto absoluto estimado*		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Infliximab-adalimumab	CON ustekinumab		
Remisión clínica*	-- 8 ensayos incluidos en una revisión sistemática (9)	Ustekinumab versus infliximab OR 0,73 (IC 95% 0,3 a 1,76) Ustekinumab versus adalimumab OR 0,47 (IC 95% 0,19 a 1,12)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Ustekinumab podría ser menos efectivo en lograr remisión clínica que infliximab o adalimumab, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos (infecciones)	-- 8 ensayos incluidos en una revisión sistemática (9)	Ustekinumab versus infliximab OR 1,12 (IC 95% 0,59 a 2,13) Ustekinumab versus adalimumab OR 0,63 (IC 95% 0,35-1,13)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Podría no existir diferencia en el riesgo de efectos adversos, o ser de escasa cuantía, entre ustekinumab e infliximab o adalimumab, pero la certeza de la evidencia es baja

OR: Odds ratio
 IC: Intervalo de confianza del 95%.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*

*CDAI <150. CDAI = Crohn's disease Activity index. Consiste en 8 factores, que son ponderados de distinta manera, para dar un puntaje de 0 a 600, con puntajes mayores indicando enfermedad más severa.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas).
² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que exista una diferencia clínicamente importante en cualquier dirección. Si bien el intervalo es muy ancho, se disminuyó la certeza sólo en 1 nivel porque el resto de las técnicas metanalíticas, incluyendo el ranking de intervenciones, refuerza las escasas diferencias.

Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Los resultados de este informe se aplican a pacientes adultos con enfermedad de Crohn, en quienes se plantea el uso de fármacos biológicos, es decir, en quienes han fracasado al tratamiento inicial, o no lo toleran, y persisten con un índice de actividad elevado, en la categoría moderada-severa (CDAI >220 pero <450), y que no han fallado a otro fármaco biológico anteriormente.

Es importante destacar que, en muchos ensayos, incluyendo el UNITI 2, los pacientes con enfermedad grave, es decir CDAI > 450 fueron excluidos, lo que hace que las conclusiones de este informe deban aplicarse con cautela al grupo de pacientes con enfermedad severa definida por CDAI.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces presentados corresponden a aquellos críticos para la toma de decisión. No se presentaron los resultados de respuesta clínica (disminución de CDAI en más de 100 puntos) por considerarse menos críticos que aquellos incluidos en la tabla. Sin embargo, su inclusión no llevaría a cambios relevantes en el informe. Tampoco se presentaron algunos desenlaces sugeridos por el equipo del Ministerio de Salud o expertos designados por éste, como por ejemplo la remisión endoscópica, por no encontrarse disponible en la evidencia identificada.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que ustekinumab es superior a placebo (9), sin embargo, estas no evaluaron ustekinumab contra otras alternativas, por lo que no es posible la comparación.



10.b Seguridad de los tratamientos

Certolizumab pegol

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (incluyendo herpes zoster, papilomavirus e influenza).
	Poco frecuentes	Sepsis (incluyendo fallo multiorgánico, shock séptico), tuberculosis (enfermedad miliar, diseminada y extrapulmonar), infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasias del sistema linfático y sangre (incluyendo linfoma y leucemia), tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplasia oral, nevus melanocítico), tumores benignos y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Rara	Tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco frecuente	Anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis
	Rara	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos
	Rara	Edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso), empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis**
Trastornos endocrinos	Rara	Trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Rara	hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados)
	Rara	Intento de suicidio, delirio, trastorno mental
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolores de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas

	Poco frecuente	Neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Rara	Crisis, neuritis de pares craneales, alteración de la coordinación o del equilibrio
	No conocida	Esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco frecuente	Trastornos visuales (incluyendo visión reducida), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardíaca), trastornos isquémicos de las arterias coronarias, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones.
	Rara	Pericarditis, bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares	Frecuente	hipertensión
	Poco frecuente	Hemorragia o sangrado (cualquier localización), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Rara	Accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Asma y síntomas relacionados, derrame pleural y sus síntomas, congestión e inflamación del tracto respiratorio, tos
	Rara	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nausea
	Poco frecuente	Ascitis, úlcera y perforación gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal (cualquier localización), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, sequedad orofaríngea
	Rara	Odinofagia, hipermotilidad
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	Hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, aumento de la bilirrubina sanguínea
	Rara	Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	exantema
	Poco frecuente	Alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eccema, trastornos de la glándula

		sudorípara, úlceras cutáneas, fotosensibilidad, acné, pigmentación de la piel, sequedad de la piel, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales
	Rara	Exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Trastornos musculares, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal, sangre en orina, síntomas uretrales y de la vejiga
	Rara	Nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Trastornos hemorrágicos uterinos y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Rara	Disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Pirexia, dolor (cualquier localización), astenia, prurito (cualquier localización), reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente	Escalofríos, enfermedad de tipo gripal, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
	Rara	Fístula (cualquier localización)
Exploraciones complementarios	Poco frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina sang
	Rara	Aumento del ácido úrico sanguíneo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	Lesiones en la piel, problemas de cicatrización

* Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

** Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El ISP notifica que 19 reacciones adversas a certolizumab pegol entre enero de 2016 y junio de 2017, de las cuales 1 es calificada como seria (esofagospasmo). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Ustekinumab

Tabla 6. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Clase de Órgano y Sistema	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infecciones dentales, infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis. Poco frecuentes: Celulitis, herpes zóster, infección vírica de vías respiratorias altas.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo Poco frecuentes: Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas:
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel Raras: Dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito)

El ISP notifica 7 reacciones adversas a ustekinumab entre 2015 y 2016, de las cuales ninguna es calificada como seria. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente certolizumab pegol y ustekinumab en pacientes adultos con la enfermedad de Crohn activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional (no se incluyen los estudios de pacientes resistentes a otros anti-TNF en el caso de ustekinumab). Al respecto, sólo se consideran los estudios que tienen como comparador a alguno de los medicamentos que actualmente se encuentran cubiertos por Ley N° 20.850 para enfermedad de Crohn: Adalimumab e Infiximab.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron 8 estudios que consideraron como intervención evaluada a certolizumab pegol o ustekinumab comparándose con adalimumab o infliximab en pacientes con Enfermedad de Crohn que no responden a tratamiento convencional.

Para certolizumab pegol se encontraron 6 estudios que evaluaron económicamente a certolizumab pegol versus infliximab y adalimumab (34–39). La mayor parte de estas evaluaciones correspondió a estudios de costo minimización debido a que no encontraban evidencia que mostrara efectos significativamente diferentes en términos de efectividad entre los medicamentos considerados. Para los estudios considerados no existe total consenso entre los resultados de evaluaciones económicas. En tres estudios en Brasil, certolizumab pegol fue considerado costo ahorrante respecto adalimumab e infliximab. Por su parte, en los otros tres estudios se menciona a infliximab y adalimumab como alternativas costo ahorrantes al compararse con certolizumab pegol.

Por otro lado, Se encontraron 2 estudios que comparaban ustekinumab versus adalimumab en Suecia y Noruega (40,41). En ambos casos, ustekinumab domina en términos de costo efectividad a Adalimumab para pacientes con Enfermedad de Crohn. También es relevante mencionar que estos estudios contaron con el financiamiento de Janssen.

Los resultados de la literatura encontrada para certolizumab pegol y ustekinumab para pacientes con Enfermedad de Crohn moderada a severa refractarios a terapia convencional son presentadas en la Tabla 7.

Tabla 7. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor (Año)	País, moneda	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
CERTOLIZUMAB PEGOL											
Tang (2012)	Estados Unidos, dólares	Pacientes con enfermedad de Crohn moderado a severo, que falla a terapia estándar.	Certolizumab pegol, Infiximab, adalimumab y natalizumab	Tercer Pagador	54 semanas	Costo promedio medio de certolizumab pegol: US\$ 29.062; infiximab US\$ 22.663; adalimumab US\$ 27.515 y natalizumab US\$ 31.166	Se indica que en términos de QALYs no existen diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, se concluye que infiximab sería más costo efectivo dado su menor costo.	Método de simulación de Monte Carlo indica que infiximab es más efectivo y menos costoso en la mayor parte de escenarios.	No señala financiamiento. Autores son académicos de Universidad de Arizona.	US\$ 100.000 /QALY	Infiximab debiera ser terapia de inicio en pacientes que requieren tratamiento biológico, dado que tiene la mayor probabilidad de ser costo efectivo.
Aguirre (2015)	México y Brasil, dólares	Pacientes con enfermedad de Crohn moderado a severo.	Certolizumab pego, adalimumab e infiximab	Sistema público de salud	Un año	En México el primer año de tratamiento (inducción y mantenimiento) el costo de certolizumab es US\$	En México certolizumab al ser comparado con adalimumab implica un ahorro de US\$ 5.073 y respecto a	No se reporta	No se reporta		Certolizumab pegol muestra ahorros al ser comparado con adalimumab e infiximab en el primer año de tratamiento.

						7.719, adalimumab : 12.792 e infliximab: 17.313. Mientras que en Brasil los costos son: certolizumab 7.186, adalimumab 24.813 e infliximab 31.009	infiximab 9.594. En Brasil certolizumab al compararse con adalimumab implica un ahorro de 17.627, mientras que con infliximab el ahorro alcanza a 23.818.				
Bount havong (2015)	Estados Unidos, dólares	Pacientes con enfermedad de Crohn moderado a severo	Control activo (azatioprina), certolizumab pegol, vedolizumab, infliximab y adalimumab	Tercer pagador	Vida del paciente	Los costos directos totales para control activo, infliximab, adalimumab , certolizumab pegol y vedolizumab son 289.300, 330.700, 425.900, 547.800 y 423.200,	Certolizumab pegol fue eliminado por dominancia extendida.	No se reporta		US\$ 100.000 per QALY	Infiximab es costo efectivo relativo a control activo, mientras que adalimumab no es costo efectivo al compararse con infliximab.



						respectivamente.					
Rosim (2017)	Brasil, reales	Pacientes con enfermedad de Crohn	Certolizumab pegol, Infiximab, y adalimumab	Tercer pagador privado	10 años	Los costos en 10 años de tratamiento son 149.223 (infiximab), 117.680 (adalimumab) y 83.145 (certolizumab pegol).	En el análisis de costo minimización el costo de certolizumab pegol es significativamente menor que alternativas, 44% menor que infiximab y 29% menor que adalimumab	En 100% de escenarios certolizumab pegol es menos costoso que infiximab y adalimumab	El estudio tiene como sponsor a UCB Biopharma, productor de certolizumab pegol		Certolizumab pegol se muestra no solo efectivo sino que también costo ahorrante comparados con otros anti-TNF disponibles en sector privado de salud de Brasil
Pichardo-Piña (2015)	México	Pacientes con enfermedad de Crohn	Certolizumab pegol Adalimumab Infiximab	Sector privado de salud	5 años	El costo de adalimumab es de \$ 1.072.947, infiximab \$ 1.353.574 y certolizumab pegol \$ 2.091.555	Adalimumab probó ser el tratamiento de menor costo al compararse con infiximab y certolizumab pegol.		Los autores se encuentran vinculados a AbbVie.(productor de adalimumab).		El tratamiento con adalimumab tiene menores costos que cetolizumab pegol e infiximab



Conitec	Brasil (reales)	Pacientes con enfermedad de Crohn grave a moderada	Certolizumab pegol, infliximab y adalimumab	Sistema público de salud	1 año	El costo por pacientes tratados el primer año es de 13.773 reales para certolizumab pegol, 24.057 para adalimumab y 30.052 para infliximab	Análisis de costo minimización. Certolizumab pegol resulta ser 10.285 reales más barato por paciente que adalimumab y 16.279 reales más barato que infliximab.	Análisis de sensibilidad confirma que certolizumab pegol sería la alternativa de menor costo.	Estudio presentado por laboratorio y validado por CONITEC		Certolizumab es la alternativa más barata frente a otros Anti-Tnf considerados
USTEKINUMAB											
Hansson (2018)	Suecia y Noruega, euros	Pacientes con Crohn moderado a severo	Adalimumab Ustekinumab	Perspectiva social	Expectativa de vida	No reporta costos	Ustekinumab domina en términos de costo efectividad a Adalimumab en ambos países en población que falla a tratamiento convencional.	En 94% de simulaciones Ustekinumab resulta ser más costo efectivo que Adalimumab	No reporta	Suecia 63.000 Euros y Noruega 65.000 Euros	Ustekinumab domina en términos de costo efectividad a Adalimumab en pacientes que fallan a tratamiento convencional

Hansson (2017)	Suecia, euros	Pacientes con Crohn moderado a severo	Ustekinumab versus adalimumab	Perspectiva social	Expectativa de vida	El costo total de ustekinumab fue 6.984 euros menor que para adalimumab.	El QALY incremental fue de 0,232 en favor de ustekinumab. Por ende, ustekinumab domina en términos de costo efectividad a adalimumab.	Los resultados son sensibles a la inclusión de costos indirectos y a la duración del tratamiento. Sin embargo, en la mayor parte de escenarios ustekinumab resulta costo efectivo respecto a adalimumab.	El estudio fue financiado por Janssen Cilag AB.	Suecia 63.000 Euros	Ustekinumab domina a adalimumab en términos de costo efectividad para pacientes que fallan a tratamiento convencional
----------------	---------------	---------------------------------------	-------------------------------	--------------------	---------------------	--	---	--	---	---------------------	---

Fuente: Elaboración propia en base (40,41).



Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

Certolizumab pegol

NICE (Reino Unido). No se encuentra recomendado para enfermedad de Crohn. Cabe mencionar que en Europa no se encuentra la indicación para enfermedad de Crohn según EMA.

CADTH (Canadá). No se encuentra recomendado para enfermedad de Crohn.

PBAC (Australia). No se encuentra recomendado para su inclusión certolizumab pegol para enfermedad de Crohn.

ANVISA (Brasil). Se recomienda la incorporación de certolizumab pegol para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave.

Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). Certolizumab pegol no se encuentra cubierto para enfermedad de Crohn en el FNR.

IETS (Colombia). No se encuentra recomendación para enfermedad de Crohn.

Ustekinumab

NICE (Reino Unido). Ustekinumab se encuentra recomendado como opción de tratamiento para adultos con enfermedad de Crohn moderado a severo que no responden a tratamiento convencional³.

CADTH (Canadá). Se recomienda para reembolso ustekinumab para adultos con enfermedad de Crohn moderado a severo⁴.

PBAC (Australia). Se recomienda listar a ustekinumab para el tratamiento de personas adultas con Enfermedad de Crohn severa.

ANVISA (Brasil). No se encuentra recomendación para enfermedad de Crohn.

Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). ustekinumab no se encuentra cubierto para enfermedad de Crohn en el FNR.

IETS (Colombia). No se encuentra recomendación para enfermedad de Crohn

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/chapter/1-Recommendations>

⁴ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501_complete_Stelara_Mar-23-17.pdf

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales no encontrándose evidencia de acuerdos de riesgo compartido para certolizumab pegol para enfermedad de Crohn. En el caso de ustekinumab sólo se encontró evidencia de un acuerdo de riesgo compartido en Australia. En dicho país, luego de un análisis de costo minimización se recomendó incorporar ustekinumab al listado después de una reducción del precio de este medicamento, por lo que se señala que son partes de Acuerdos de precios especiales⁵.

Finalmente, las ofertas recibidas de laboratorios contemplan acuerdos de riesgo compartido para los medicamentos certolizumab pegol y ustekinumab.

Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para certolizumab pegol (Cimzia®) jeringa de 200 mg y ustekinumab (Stelara®) solución inyectable 90 mg SC.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD, usando el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dólar). Para certolizumab pegol jeringa de 200 mg se utilizó el promedio de Argentina, Colombia y México. En el caso de Ustekinumab SC 90 mg se usó el precio de Brasil, dado que fue el único precio disponible.

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizó la cotización recibida a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 8. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Certolizumab pegol (jeringa 200 mg)	\$269.601	\$277.840	\$225.000	\$225.000
Ustekinumab (solución inyectable SC 90 mg)	\$2.205.000	\$2.773.909	\$2.205.000	\$2.205.000

No se considera IVA ni comisión de CENABAST.

⁵ <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/ustekinumab-psd-march-2017.docx>

Costo por paciente

Certolizumab pegol

Se considera la posología recomendada por FDA (Dosis de inicio de 400 mg, repetir en semana 2 y 4. Luego continuar con 400 mg cada cuatro semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$351.487 (IVA incluido) por jeringa de 200 mg. Se asume que el paciente está en tratamiento durante todo el año. De esta forma, el costo anual es de \$10.544.610 por paciente.

Ustekinumab

Para ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn se considera la posología recomendada por la EMA. Además, se asume para el paciente representativo (moda) un peso de 71 kg y que dicho paciente se encuentra durante todo el año en tratamiento. Se utiliza el precio de lista reportado por proveedor en oferta para Ley Ricarte Soto, \$2.623.950 (IVA incluido) para la ampolla IV de 130 mg y la solución inyectable SC de 90 mg. De esta forma, el costo anual es de \$18.367.650 por paciente.

Impacto presupuestario

Se supone que los nuevos pacientes que ingresarán a la garantía de Ley Ricarte Soto tendrán como alternativa a tratamientos actualmente cubiertos (adalimumab e infliximab) a certolizumab pegol o ustekinumab. Al respecto, se asume que los pacientes ya cubiertos por el fondo de la Ley Ricarte Soto seguirán en su tratamiento actual. Es decir, el impacto presupuestario sólo se realiza con pacientes que ingresarían a la garantía en los próximos años.

En concordancia con el número actual de beneficiarios para la enfermedad de Crohn, se utiliza el supuesto de que la prevalencia de pacientes en Ley Ricarte Soto se alcanzará el año 2022. Dicho supuesto se realiza en el contexto del trabajo de análisis de sustentabilidad financiera en conjunto entre Ministerio de Salud y Ministerio de Hacienda (Dirección de Presupuestos). En otras palabras, dada la implementación de esta garantía se estima que en dicho año estarán cubiertos los pacientes prevalentes.

Se utiliza una prevalencia de Enfermedad de Crohn en nuestro país de 30 por 100.000 habitantes y una incidencia de 1,7 por 100.000 habitantes (3). Adicionalmente, se asumen que un porcentaje de estos pacientes presentan casos severos (20%) y resistentes a terapia convencional (50%) en base a evidencia internacional (NICE TA187), lo cual es relevante para determinar los candidatos a certolizumab pegol y ustekinumab de acuerdo a indicación.



Otros supuestos relevantes de mencionar, es que se asume que un porcentaje de pacientes responden a la inducción y continúan en el tratamiento durante el primer año⁶. Adicionalmente, para conocer el porcentaje de pacientes que pasa de un año a otro se utiliza la proporción de paciente que mantiene respuesta en la semana 52⁷.

Con los anteriores supuestos, se estima que el primer año considerado para la proyección de impacto presupuestario existirían 94 pacientes nuevos con Enfermedad de Crohn candidatos a certolizumab pegol, ustekinumab o a medicamentos actualmente cubiertos.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Tabla 9. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Certolizumab pegol	Jeringa 200 mg	\$225.000
Ustekinumab	Solución inyectable 90 mg	\$2.205.000

Se consideró en impacto presupuestario de certolizumab y ustekinumab los acuerdos de riesgo compartido efectuados por laboratorios de acuerdo a ofertas recibidas.

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Se supone en dicha estimación que todos los pacientes flujo entran medicamentos que se están evaluando, esto para constatar si implica un ahorro su inclusión en comparación con el mix de medicamentos actuales con cobertura. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

⁶ Para los medicamentos con cobertura actual (Adalimumab e Infliximab) se utiliza para este cálculo las probabilidades que actualmente tienen los medicamentos biológicos en Ley N° 20.850 en base a información reportada por FONASA. Para certolizumab pegol y ustekinumab estos porcentajes son extraídos de Ficha Técnica de la European Medicines Agency.

⁷ Para los medicamentos con cobertura actual (Adalimumab e Infliximab) se utiliza para este cálculo las probabilidades que actualmente tienen los medicamentos biológicos en Ley N° 20.850 en base a información reportada por FONASA. Para ustekinumab estos porcentajes son extraídos de Ficha Técnica de la European Medicines Agency. Para certolizumab pegol la respuesta a inducción es obtenida de Schreiber 2018 (42), mientras que para la probabilidad de mantenimiento se utiliza la misma que la utilizada para medicamentos con cobertura actual.

Tabla 10. Proyección presupuestaria

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Mix medicamentos actuales (adalimumab e infliximab)	\$510	\$845	\$1.135	\$1.388	\$1.224
Adalimumab	\$424	\$755	\$1.042	\$1.292	\$1.190
Infliximab	\$570	\$907	\$1.199	\$1.455	\$1.247
Certolizumab pegol	\$262	\$402	\$524	\$631	\$526
Ustekinumab	\$436	\$796	\$1.030	\$1.187	\$1.018

Millones de pesos chilenos

Se puede observar que la potencial inclusión de certolizumab pegol y ustekinumab generaría un ahorro en gasto de pacientes que ingresarán a Ley Ricarte Soto en los próximos años en Enfermedad de Crohn en comparación con mix actual de pacientes. Sin embargo, si se considera que pacientes nuevos ingresan solo a Adalimumab no existe ahorro.

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Enfermedad de Crohn

Garantía: Certolizumab, Ustekinumab.

Tipo Garantía: Tratamiento

Vía de administración: subcutánea

Especificación: Certolizumab y Ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa y grave, en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional

Población Bajo Control: A Junio 2018 en control bajo la ley 20.850 se encuentran 264 pacientes.

Especialidades requeridas: Gastroenterología Adulto, Gastroenterología Infantil, Radiología, Coloproctología.

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermera, Tecnólogo Médico, Químico Farmacéutico.

Exámenes Asociados: TAC, RNM, Colonoscopia, Rectoscopia, Albúmina, PCR, Calprotectina fecal, serología VIH, serología VHB, PPD, Quantiferon, TBC, Pruebas hepáticas.

Otros Requerimientos: Refrigeradores para almacenamiento en farmacia

Brechas: Refrigeradores para almacenamiento

Estrategia para abordar esta brecha:

- Distribución parcelada del fármaco al establecimiento.
- Fortalecer refrigeradores para almacenamiento en unidades de farmacia en la red.

Red Potencial de Atención: A la fecha se encuentra conformada y funcionando red ley 20.850 para esta patología con 34 establecimientos para confirmación y seguimiento: 26 públicos, 6 privados y 2 FFAA y 33 establecimientos para etapa de tratamiento 26 públicos, 6 privados y 1 FFAA, distribuidos en el país de la siguiente manera:

RED PÚBLICA

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ATACAMA	Hospital San José del Carmen (Copiapó)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALPARAISO SAN ANTONIO	Hospital Eduardo Pereira	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO NORTE	Hospital Clínico de Niños Dr. Roberto del Río (Santiago, Independencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO SUR	Hospital Dr. Exequiel González Cortés (Santiago, San Miguel)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital El Pino	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO SURORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloisa Díaz Inzunza	APROBADO	APROBADO	APROBADO
OHIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	APROBADO	APROBADO	APROBADO
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
BIOBIO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
OSORNO	Hospital Base San José (Osorno)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt	APROBADO	APROBADO	APROBADO
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RED PRIVADA

SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
SEREMI RM	Clínica Santa María	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	H.Clinico Universidad Católica	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Clínica Las Condes	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Clínica UC San Carlos de Apoquindo	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Clínica Tabancura	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Clínico Universidad de Chile	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RED FFAA

Nombre Servicio de Salud/SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Militar de Santiago	APROBADO		APROBADO

Conclusión: Recomendación alta con observaciones, se cuenta con oferta de Red tanto pública, privada y FFAA, con la observación de cierta limitación en exámenes diagnósticos imagenología compleja, colonoscopia y algunas brechas menores en almacenamiento del fármaco.



13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia se debe señalar que el único ensayo considerado para ustekinumab fue financiado por Janssen Research and Development. Por su parte, los estudios considerados en la sección de eficacia para certolizumab pegol fueron financiados por UCB Pharma.

En cuanto a las evaluaciones económicas reportadas para ustekinumab, estas fueron financiadas por Janseen Cilag A.B.

Repercusiones sociales

Las personas con enfermedad de Crohn son, en general, adultos de edad media, comprometiendo la capacidad laboral y empleabilidad de los pacientes afectados. Asimismo, la calidad de vida de estos pacientes se dependerá entre otros elementos de la gravedad de presentación de la enfermedad, o de las complicaciones asociadas: intraintestinales, como fístulas o complicación perianal, o extraintestinales, como artritis, entesitis, uveítis. Las personas tratadas con los fármacos evaluados y contenidos en este informe, presentan una disminución de su sintomatología, mejorando su calidad de vida. En relación a la cobertura existente en esta patología, actualmente la Ley Ricarte Soto garantiza el acceso a fármacos biológicos de primera línea para pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn refractarios a tratamiento de primera línea. De esta manera, los fármacos evaluados en este informe son una ampliación de la actual cobertura. Asimismo, al no existir evidencia que asegure la mayor efectividad de un tratamiento por sobre otro en este grupo de fármacos, su prescripción depende hoy entre de los costos, del perfil de seguridad y de la preferencia de las personas entre otros elementos

Repercusiones Jurídicas

Certolizumab pegol

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para certolizumab pegol.

Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Ustekinumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para ustekinumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.



15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación **se considera favorable**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio



16. REFERENCIAS

1. MINSAL. Protocolo 2016 Tratamiento con Infliximab o Adalimumab en la Enfermedad de Crohn grave o Enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas [Internet]. 2016. Available from: http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/7_Protocolo-EC-1.pdf
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
3. Manuel Álvarez L, Ismael Correa L, Patricio Ibáñez L, Jaime Lubascher C, Rordigo Quera P, Carlos Quintana V. Piloto de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal de alta complejidad. (Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) Sociedad Chilena de Gastroenterología; 2012.
4. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohn's Colitis*. Elsevier; 2014;8(11):1351–61.
5. Quezada SM, Steinberger EK, Cross RK. Association of age at diagnosis and Crohn's disease phenotype. *Age Ageing*. Oxford University Press; 2012;42(1):102–6.
6. MINSAL. Informe de Evaluación Científica de la Evidencia y Recomendación de Priorización Ley N° 20.850 Segundo Decreto. 2016.
7. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier; 2016;14(3):348–54.
8. Aguirre D, Archila PE, Carrera J, Castaño R, Escobar CM, García Duperly R, et al. Consenso colombiano de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Colomb Gastroenterol*. Asociación Colombiana de Gastroenterología; 2012;27:s1–44.
9. 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 Aug;48(4):394–409.
10. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jun;39(12):1349–62.
11. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan;(1):CD006893.
12. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res*. 2014 Jun;163(6):533–56.
13. Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol for Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2013 May;30(5):541–53.
14. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):644–59.
15. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(7):613–23.
16. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Meta-analysis/Systematic review Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2013 Oct;5(5):765–79.
17. Kawalec P, Moćko P, Pilc A, Radziwon-Zalewska M, Malinowska-Lipień I. Vedolizumab

- Compared with Certolizumab in the Therapy of Crohn Disease: A Systematic Review and Indirect Comparison. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2016 Aug;36(8):861–9.
18. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;
 19. Nikfar S, Ehteshami-Afshar S, Abdollahi M. Is Certolizumab Pegol Safe and Effective in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease? A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *Iran Red Crescent Med J. Kowsar Medical Institute*; 2013 Aug;15(8):668–75.
 20. SHAO L-M, CHEN M-Y, CHEN Q-Y, CAI J-T. Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar;29(6):605–14.
 21. Smith LS, Nelson M, Dolder CR. Certolizumab Pegol: A TNF- α Antagonist for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Ann Pharmacother*. 2010 Feb;44(2):333–42.
 22. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009;2:101–9.
 23. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab Pegol for Active Crohn's Disease: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):670–8.e3.
 24. LÉmann M, Mary J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier JC, et al. Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn's Disease Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1054–61.
 25. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor α for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 1997 Oct;337(15):1029–36.
 26. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2012 Mar;6(2):160–73.
 27. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323–33.
 28. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov;11:CD007572.
 29. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2018 May;12(6):635–43.
 30. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res*. 2018 Feb;7(2):101–11.
 31. Wang X, Zhou F, Zhao J, Zhou R, Huang M, Li J, et al. Elevated risk of opportunistic viral infection in patients with Crohn's disease during biological therapies: a meta analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;69(11):1891–9.
 32. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2017 Oct;6(7):601–12.
 33. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med. Massachusetts Medical Society*; 2016 Nov;375(20):1946–60.

34. Tang DH, Armstrong EP, Lee JK. Cost-Utility Analysis of Biologic Treatments for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* Wiley Online Library; 2012;32(6):515–26.
35. Aguirre A, Naranjo M, Bierschwale H, Treglia M. Cost Analysis of Certolizumab Pegol Compared With Available Biologic Agents For Crohn's Disease In Mexico And Brazil. *Value Heal.* Elsevier; 2015;18(7):A866.
36. Bounthavong M, Bae YH, Devine B, Veenstra DL. A cost-utility analysis of biologics for moderate-to-severe Crohn's disease: evidence synthesis using a Bayesian network meta-analysis. *Value Heal.* Elsevier; 2015;18(3):A224–5.
37. Rosim R. Cost-Minimization and Budget Impact Analysis of Certolizumab Pegol for Patients With Moderate or Severe Crohn's Disease With Relapse After Conventional Treatment, From the Perspective of the Brazilian Private Healthcare System.
38. Pichardo-Piña CA, Sánchez-Casillas JL, Pozos-Espíndola JC. Cost-Minimization Analyses of Adalimumab Compared with Selective Immunosuppressive Cytokines Blockers and Inhibitors of Tumor Necrosis Factor Alpha Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease in the Private Market in. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2015;18(7):A843.
39. Conitec. Certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave. 2016.
40. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enksson D, Buchholt AT, et al. The Cost-Effectiveness of Ustekinumab in Moderate to Severely Active Crohn's Disease in Sweden. *Value Heal.* Elsevier; 2017;20(9):A634.
41. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgstrom F, Sly I, Enksson D, Troelsgaard A, et al. The cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severely active Crohn's disease in Sweden and Norway [Internet]. 2018. Available from: <http://ibdnordic.se/p1-17-the-cost-effectiveness-of-ustekinumab-in-moderate-to-severely-active-crohns-disease-in-sweden-and-norway/#>
42. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. Sage UK: London, England: SAGE Publications; 2011 Nov;4(6):375–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187683/>