

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

USTEKINUMAB EN ENFERMEDAD DE CROHN

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°4

Fecha de realización: Junio a Julio 2021

Fecha de publicación: Agosto 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 4:

Ustekinumab en Enfermedad de Crohn. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-respuesta-rapida>

Autores:

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

Investigadora externa:

Anastasia Secco

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad de Crohn (EC), al igual que la colitis ulcerosa (CU), es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de curso crónico, que afecta principalmente al colon y al intestino delgado. La EC se caracteriza por episodios recurrentes y remisiones, manifestándose con diarrea, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y pérdida de peso, dependiendo de la gravedad y de la localización. Los hallazgos endoscópicos son esenciales para el diagnóstico de la enfermedad, siendo los más característicos las lesiones no continuas, las úlceras profundas, un aspecto adoquinado de la mucosa, fístulas, estenosis y afectación perianal. Histológicamente el compromiso inflamatorio es crónico, focal, discontinuo y transmural; siendo el granuloma epitelioides el hallazgo característico.

Su aparición es más frecuente entre los 15 y 30 años de edad, con un segundo pico de incidencia entre los 55 y 65 años, siendo similar en ambos sexos. Los estudios poblacionales realizados desde 1990 han demostrado un incremento en la incidencia y la prevalencia mundial para la EC, especialmente en países en vía de desarrollo. En Argentina, se realizó un solo estudio que evaluó la prevalencia y la incidencia de la EII; el mismo se llevó a cabo en la Ciudad de Córdoba, observándose una prevalencia cruda de EC de 9,23 casos/100.000 habitantes (IC95%: 9,2 a 9,3) y una incidencia de 0,65/100.000 persona-año (IC95%: 0,64 a 0,66). Los medicamentos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad tienen como objetivo atenuar la actividad inflamatoria crónica, e incluye al 5-aminosalicilatos (5-ASA); esteroides sistémicos (prednisona, prednisolona) o de acción tópica (budesonida); inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato); terapia biológica como los anti factor de necrosis tumoral alfa ([anti-TNF]: infliximab, adalimumab y certolizumab pegol), antiintegrinas (vedolizumab), anti-L12/23 subunidad p40 (ustekinumab), probióticos, antibióticos y cirugía.

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos de ustekinumab para el tratamiento de pacientes con EC con respuesta inadecuada al tratamiento habitual o a otros agentes biológicos. Nuestra revisión no encontró estudios que comparen de forma directa ustekinumab con otros agentes biológicos en pacientes con EC moderada-severa. Evidencia de alta calidad muestra que ustekinumab, en pacientes con enfermedad de EC moderada-severa con respuesta inadecuada 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 a través de una escala validada de actividad de la enfermedad. Los resultados del estudio de extensión abierto, a tres años, muestran tasas de remisión son consistentes con los ensayos clínicos. Evidencia de baja calidad, proveniente de comparaciones indirectas, sugiere que ustekinumab sería similar a otros agentes biológicos en esta indicación.

Las guías de práctica clínica consideran al ustekinumab como una de las alternativas de tratamiento en esta población de pacientes. Los financiadores de salud públicos y privados de Europa y Estados Unidos relevados, brindan cobertura a este y otros fármacos biológicos en este grupo de pacientes, sin recomendar uno por sobre el otro. La mayoría de las políticas de cobertura de América Latina relevadas, no mencionan o no cubren al ustekinumab en EC. Algunas guías y políticas de cobertura afirman que en caso de que más de un fármaco sea adecuada, deben contemplarse los costos en la selección. Los resultados del análisis de impacto presupuestario realizado para este informe muestran que la incorporación de ustekinumab tanto para pacientes con respuesta inadecuada a terapia convencional, así como en aquellos con respuesta inadecuada a anti-TNF.

Los resultados del AIP acumulado en los próximos tres años bajo esta perspectiva y considerando los supuestos asumidos, arrojan un incremento neto de AR\$ 93.196.215, razonable para los criterios de referencia considerados en el país a través de extrapolación para incorporación de nuevas tecnologías tomados de otros sistemas sanitarios. Los costos incrementales generados por la adquisición de ustekinumab se ven parcialmente contrarrestados por el ahorro de los costos de los tratamientos subsecuentes en el escenario de referencia.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 6
Información Epidemiológica	Pág. 7
Descripción de la tecnología	Pág. 7
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 7
Métodos	Pág. 8
Búsqueda bibliográfica	Pág. 8
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios	Pág. 9
Calidad de la evidencia	Pág. 9
Análisis de impacto presupuestario	Pág. 9
Resultados	Pág. 10
Evidencia Clínica	Pág. 10
Calidad de la evidencia clínica	Pág. 13
Evidencia económica	Pág. 16
Recomendaciones y políticas de cobertura	Pág. 21
Conclusiones	Pág. 22
Anexo	Pág. 23
Referencias	Pág. 24

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

Ustekinumab en la indicación aquí presentada fue una de las tecnologías priorizadas en 2020 para ser evaluadas por CONETEC, pero quedó afuera en la votación final para ese año. Debido a esto, y de acuerdo con el alcance de las funciones de CONETEC y del Manual Operativo, se procedió a la realización de un informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta opción terapéutica en el marco de cobertura del sistema de salud argentino.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC), al igual que la colitis ulcerosa (CU), es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de curso crónico, que afecta principalmente al colon y al intestino delgado.¹ La EC se caracteriza por episodios recurrentes y remisiones, manifestándose con diarrea, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y pérdida de peso, dependiendo de la gravedad y de la localización. Al exámen pueden encontrarse signos de deshidratación, desnutrición, anemia y malabsorción, como también la presencia de masas abdominales y, hasta en un tercio de los pacientes, compromiso perianal. También puede tener manifestaciones extraintestinales como las reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas, colangitis esclerosante primaria, tromboembolismo venoso.² Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son la anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia y elevación de la proteína C-reactiva. Los biomarcadores fecales como la calprotectina se correlacionan con actividad inflamatoria por neutrófilos en el intestino y están siendo utilizados como prueba de tamizaje, con alta sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico de EC; así como también para CU. Entre el 60% y el 70% de los pacientes con EC pueden tener niveles de anticuerpos antimicrobianos elevados, siendo el anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) el más frecuente; sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de los mismos son bajas como para arribar al diagnóstico de EC.⁴ Los hallazgos endoscópicos son esenciales para el diagnóstico de la enfermedad, siendo los más característicos las lesiones no continuas, las úlceras profundas, un aspecto adoquinado de la mucosa, fístulas, estenosis y afectación perianal. Histológicamente el compromiso inflamatorio es crónico, focal, discontinuo y transmural. En la histología el hallazgo característico es el granuloma epitelioides, el cual se encuentra en solo el 15% de las biopsias de mucosa y en el 70% de las piezas quirúrgicas.⁴

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.³ Si bien las manifestaciones clínicas no siempre se correlacionan con los hallazgos endoscópicos y los biomarcadores, en los ensayos clínicos se considera válido la utilización de escalas de evaluación de la actividad de la enfermedad como el índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI, su sigla en inglés *Crohn disease activity index*, ver Anexo 1).¹ such as location and severity of inflammation, disease behavior (inflammatory, stricturing or penetrating)³ Este último tiene un puntaje que habitualmente se encuentra entre cero y 600 puntos, a mayor puntaje mayor actividad; generalmente se define a la enfermedad como moderada cuando el puntaje se encuentra entre 221 y 450 puntos, y severa cuando es mayor a 450 puntos. Se considera una respuesta clínicamente significativa a una mejoría entre 70 y 100 puntos mientras que la remisión de la enfermedad a un valor menor a 150 puntos.^{5,6}

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EC tienen como objetivo atenuar la actividad inflamatoria crónica, siendo ninguno de ellos curativo. El arsenal terapéutico incluye 5-aminosalicilatos (5-ASA); esteroides sistémicos (prednisona, prednisolona) o de acción tópica (budesonida); inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato); terapia biológica como los anti factor de necrosis tumoral alfa ([anti-TNF]): infliximab, adalimumab y certolizumab pegol), anti-integrinas (vedolizumab), anti-L12/23 subunidad p40 (ustekinumab); probióticos, antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol) y cirugía. La expiración de la patente de infliximab y de adalimumab permitió el desarrollo y la introducción de sus biosimilares.¹ such as location and severity of inflammation, disease behavior (inflammatory, stricturing or penetrating).^{3,6}

Este documento pretende evaluar rápidamente la eficacia y seguridad del ustekinumab en pacientes con EC moderada a severa y respuesta inadecuada al tratamiento convencional o a otros agentes biológicos, así como las instancias regulatorias y de cobertura en otros países, junto a un análisis de impacto económico potencial en el contexto del sistema de salud argentino.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El inicio de la EC es más frecuente entre los 15 y 30 años de edad, con un segundo pico de incidencia entre los 55 y 65 años, siendo similar en ambos sexos.⁷ En América del Norte (Estados Unidos y Canadá), la prevalencia combinada de EII ha alcanzado el 0,3% y probablemente superará el 0,6% en la próxima década, lo que corresponde a una población total de EII de 2,2 millones. En Europa, se estima que alrededor del 0,3% de la población ha sido diagnosticada con EII, lo que corresponde a un total de 2,5 a 3 millones de pacientes con EII.⁸

Los estudios poblacionales realizados desde 1990 han demostrado un incremento en la incidencia y la prevalencia mundial de EC, especialmente en países en vía de desarrollo. La prevalencia de EC en Europa es de 0,6 a 322 por cada 100.000 habitantes, de 16,7 a 318,5 por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos y de 0,88 a 67,9 por cada 100.000 habitantes en Asia. En cuanto a estudios llevados a cabo en Latinoamérica, México ha reportado una prevalencia entre 15,45 a 18,08 por 100.000 personas; mientras que Colombia de 16,75 a 18,43 por 100.000 personas. Respecto a la incidencia, en México se encuentra entre 0,35 a 0,66 por 100.000 personas-año; en Colombia, la incidencia ajustada por edad se encuentra entre 0,30 a 0,57 por 100.000 personas-año.⁹ Por otro lado, estudios realizados en Brasil, Uruguay, Puerto Rico y Barbados, reportan una incidencia entre 0,24 a 3,50 por 100.000 habitantes-año.¹⁰

En Argentina, se realizó un solo estudio que evaluó la prevalencia y la incidencia de la EII; el mismo se llevó a cabo en la Ciudad de Córdoba. La prevalencia cruda estimada para dicha Ciudad fue de 68,8 casos/100.000 habitantes (IC95%: 68,7 a 68,9) para la EII, siendo la prevalencia de EC de 9,23 casos/100.000 habitantes (IC95%: 9,2 a 9,3); mientras que la tasa cruda de incidencia fue para la EII de 3,71 casos/100.000 persona-año (IC95%: 3,7 a 3,72) y 0,65 casos/100.000 persona-año (IC95%: 0,64 a 0,66) para EC.¹¹

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la actividad de la interleuquina (IL) 12 y la IL 23, la cual está implicada en la fisiopatogenia de la EC.¹² Para esta enfermedad, 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 verse favorecidos con un aumento en la frecuencia de administración, cada ocho semanas. Se debe suspender en caso de que no muestre beneficio en la semana 16 o luego de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada ocho semanas. Habitualmente se administra concomitantemente con corticoides y/o inmunomoduladores.¹² La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) han aprobado su uso en pacientes adultos con EC activa, moderada a grave, 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 dichos tratamientos).^{12,13}

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos de ustekinumab para el tratamiento de pacientes con Enfermedad Crohn con respuesta inadecuada al tratamiento habitual o a otros agentes biológicos.

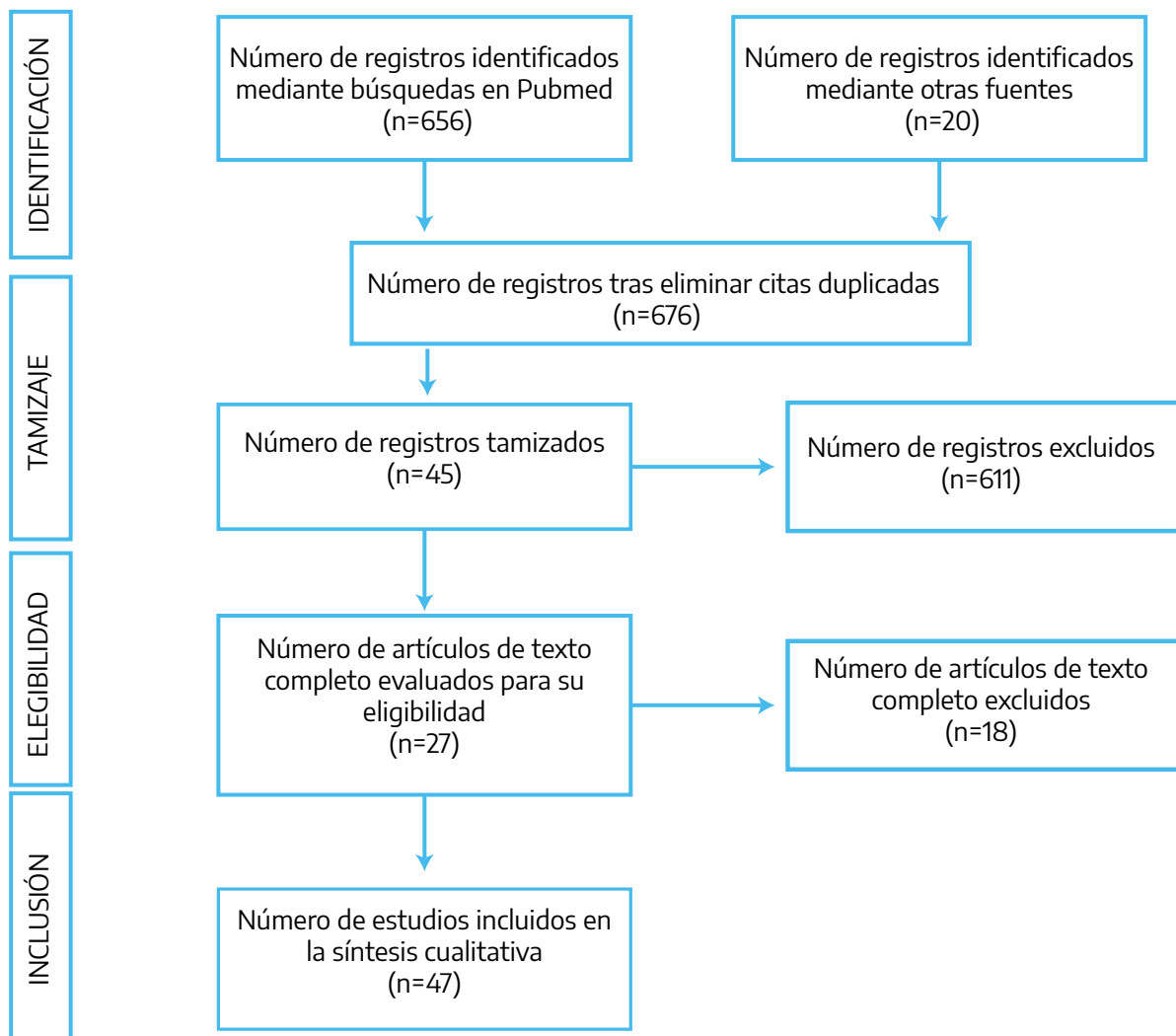
MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSAs, CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 03 de junio del 2021 con 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]))

Figura 1. Diagrama de flujo.



PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO definida por los siguientes criterios:

Población	Pacientes con Enfermedad de Crohn y respuesta inadecuada al tratamiento habitual o a otros agentes biológicos
Intervención y comparadores	Ustekinumab sumado o no a la terapia habitual Comparadores Placebo sumado a terapia habitual: corticoides, mesalazina, antibióticos, mercaptopurina, metotrexato, azatioprina Agentes biológicos: infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab
Puntos finales relevantes	Eficacia: disminución de complicaciones debidas a la enfermedad y del porcentaje de cirugías, remisión histológica, remisión valorada por endoscopia, remisión clínica, respuesta clínica. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura
Criterios de Exclusión	Ninguno

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia comparativa seleccionada se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Tomando la perspectiva del sistema de salud argentino, se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario con un horizonte temporal de tres años comparando dos escenarios, uno con y otro sin la inclusión de ustekinumab, en dos formatos de precios: precio de venta al público (PVP) y precio de salida del laboratorio (PSL). Para la definición de la estructura del modelo y los valores de los parámetros priorizados se utilizó principalmente un modelo desarrollado por el productor de la tecnología específicamente para este informe; este el presente informe es una adaptación del mismo. Dentro de cada uno de estos escenarios se consideraron dos subpoblaciones: pacientes con respuesta inadecuada a terapia habitual y pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF. Los resultados se expresaron en pesos argentinos (ARS), mostrando el impacto presupuestario anual y total a tres años, desde la perspectiva del presupuesto sanitario para el sistema de salud argentino. El modelo se desarrolló utilizando el programa Excel 2016. Los resultados se detallan en el apartado "Impacto presupuestario/Estimación de costos en Argentina".

Se consideró la población total mayor a 20 años de Argentina para el año 2021, la prevalencia e incidencia reportadas en la literatura, la proporción de pacientes con EC sobre el total de pacientes con EII, la proporción de pacientes diagnosticados y tratados.^{9,10,11,14} Se evaluó tanto la población con respuesta inadecuada al tratamiento convencional como con respuesta inadecuada a anti-TNF. Los dos escenarios evaluados (uno con y otro sin ustekinumab) incluyeron las fármacos aprobados y disponibles en nuestro país para el tratamiento de la EC: adalimumab, infliximab, certolizumab, vedolizumab, biosimilar de

adalimumab, biosimilar de infliximab. Las tasas de mercado para el horizonte temporal de tres años, se basaron en estudios de mercado proporcionados por el productor de la tecnología. Los PVP se obtuvieron de Kairos (junio 2021); mientras que el PSL se consideró como el 57% del PVP. El costo anual de los tratamientos se basó en las dosis requeridas tanto para la inducción como para el mantenimiento de cada fármaco, anualizadas. En base a los resultados reportados en la literatura se estimó la tasa de respuesta promedio para la fase de inducción y para el mantenimiento; así como, el porcentaje de pacientes en los que se realiza escalonamiento de dosis para cada droga.^{15,16,17,18} Los casos prevalentes ingresaron en el análisis en la línea basal y los incidentes a los 6 meses de cada ciclo anual.

Los resultados se expresaron como costo incremental anual y costo por paciente en pesos argentinos (AR\$), y se pusieron en perspectiva con parámetros de presupuesto sanitario para el sistema de salud argentino. Finalmente, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, presupuesto sanitario estimado para innovación tecnológica y gasto en salud per cápita).

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Inducción de la respuesta en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento habitual

Feagan y cols. publicaron en 2016 el ensayo clínico controlado (ECA) denominado UNITI-2, en el que se incluyeron pacientes (n=628) con enfermedad moderada y respuesta inadecuada o efectos adversos inaceptables a inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) o a glucocorticoides.⁵ El estudio tuvo como objetivo evaluar la respuesta clínica a la inducción, en la semana seis, definida como una disminución en el CDAI ≥ 100 puntos o un CDAI < 150 puntos (remisión). Como criterios de inclusión se consideraron: una actividad moderada de la enfermedad (puntaje del CDAI entre 220 a 450 puntos) evidencia objetiva de enfermedad de Crohn activa (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 (kg) de peso corporal o ulceraciones en el íleon, colon, o ambos, evaluadas por endoscopia. Se permitieron dosis estables de inmunosupresores, mesalazina, antibióticos, glucocorticoides (≤ 40 mg de prednisona por día o ≤ 9 mg de budesónida por día) o una combinación de los mismos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una única infusión endovenosa de 130 mg de ustekinumab, o de 6 mg/kg endovenoso o placebo (1:1:1). La tasa de respuesta en la semana seis en los pacientes que recibieron ustekinumab endovenoso en dosis de 130 mg o 6 mg/kg fue significativamente mayor que la del grupo placebo (51,7%, 55,5% y 28,7%, respectivamente).

Singh y cols. publicaron en 2018 una revisión sistemática (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.¹⁹ Para la fase de inducción de la población con respuesta inadecuada al tratamiento habitual, se incluyeron ocho ECAs (n=1.458) versus placebo (infliximab n:2, adalimumab n:2, certolizumab pegol n:1, vedolizumab n:2 y ustekinumab n:1). El ranking de la inducción de los tratamientos para la remisión clínica, reportado como la superficie del área bajo el ranking acumulado (SUCRA, por su sigla en inglés *Surface under the cumulative ranking area*), obtuvo mejores resultados el infliximab (SUCRA 0,93), luego adalimumab (SUCRA 0,75), ustekinumab (SUCRA 0,56), vedolizumab (SUCRA 0,55) y certolizumab pegol (SUCRA 0,20). Para la respuesta clínica, ustekinumab fue mejor que certolizumab pegol (OR 2,01; IC95% 1,23 a 3,29), peor que infliximab (OR 0,13; IC95% 0,03 a 0,60) y sin diferencias significativas con adalimumab y vedolizumab.

Narula y cols. publicaron en 2021 un análisis post-hoc de dos ECAs, con el objetivo de evaluar indirectamente la eficacia comparativa y rapidez en el inicio de acción de la inducción de ustekinumab versus infliximab en pacientes vírgenes de tratamiento con agentes biológicos.²⁰ Como desenlaces se evaluaron la remisión, la respuesta clínica y la normalización de los niveles de calprotectina a la semana seis. Se incluyó información de 420 pacientes, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión entre los pacientes que recibieron infliximab y aquellos que recibieron ustekinumab (44,9% versus 37,9%; OR ajustado: 1,22, IC95%: 0,79 a 1,89); así como tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta clínica (58,4% infliximab versus 54,9% ustekinumab; OR ajustado: 1,25, IC95%: 0,82 a 1,90), ni en la normalización de los niveles de calprotectina (42,3% infliximab versus 34,7% ustekinumab; OR ajustado: 1,34, IC95%: 0,79 a 2,28).

Inducción de la respuesta en pacientes con respuesta inadecuada a agentes biológicos

Kawalec y col. publicaron en 2017 una RS con meta-análisis (n=1.267) para evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab en la inducción de la remisión en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF.²¹ Se incluyeron dos ECAs, CERTIFI y UNITI-1, que evaluaron la respuesta medida por CDAI (mejoría ≥ 100 puntos) y la remisión clínica (CDAI < 150 puntos) a la semana seis. Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años, con al menos tres meses de diagnóstico de EC, con un CDAI entre 220 a 450, habían recibido por lo menos un antagonista del TNF en dosis aprobadas y cumplieron los criterios de falta de respuesta primaria (ausencia de respuesta) o falta de respuesta secundaria (una respuesta que no se mantuvo) o habían tenido efectos secundarios inaceptables. La respuesta clínica medida por CDAI fue significativamente superior en los pacientes que recibieron ustekinumab en comparación con placebo (riesgo relativo [RR]: 1,62; IC95%: 1,28 a 2,04). En el análisis de subgrupos se observó superioridad respecto al placebo en los pacientes con falta de respuesta secundaria a anti-TNF (RR: 1,98; IC95%: 1,49 a 2,63), en los pacientes intolerantes a anti-TNF (RR: 1,47; IC95%: 1,01 a 2,13) y en los pacientes que tuvieron respuesta inadecuada a al menos dos anti-TNF (RR: 2,19; IC95%: 1,53 a 3,14). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes con falta de respuesta primaria a anti-TNF. A su vez, el ustekinumab fue significativamente superior al placebo en alcanzar la remisión clínica (RR: 1,72; IC95%: 1,17 a 2,53). 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 con anterioridad, se incluyeron seis ECAs de inducción en pacientes con antecedentes de fracaso a anti-TNF (n=1.606).¹⁹ Tres de ellos incluyeron exclusivamente pacientes con respuesta inadecuada 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 dos tercios de los pacientes habían tenido exposición previa a 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.

Mantenimiento de la respuesta en pacientes con respuesta inadecuada a tratamiento habitual o a agentes biológicos

El ECA IM-UNITI tuvo como objetivo primario evaluar la remisión medida por CDAI en la semana 44 en los pacientes (n=397) con respuesta adecuada en la fase de inducción y que completaron los estudios UNITI-1 (respuesta inadecuada al tratamiento habitual) y UNITI-2 (respuesta inadecuada a agentes anti-TNF) Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ustekinumab subcutáneo 90 mg cada ocho semanas, cada 12 semanas o placebo (más terapia habitual).⁵ Los pacientes que experimentaron pérdida del criterio de respuesta (definido como una puntuación CDAI ≥ 220 y un aumento del CDAI basal ≥ 100 puntos) entre las semanas ocho y 32, se sometieron a un ajuste de dosis: aquellos que recibían placebo pasaron a recibir ustekinumab cada ocho semanas, aquellos que recibían ustekinumab cada 12 semanas pasaron a recibirlo cada ocho semanas. 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 ocho semanas, 48,8% de la rama cada 12 semanas y 35,9% del grupo placebo. Sin embargo, en el análisis de subgrupos los pacientes provenientes del estudio UNITI-2 (n=214) presentaron diferencias no estadísticamente significativas respecto al placebo en el desenlace mantenimiento de la remisión, tanto para la dosis de 90 mg cada ocho como para 12 semanas. La tasa de eventos adversos serios fue baja para ustekinumab (12,1%) y sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo (15%).

Hanauer y cols. publicaron en 2020, los resultados de eficacia a las 152 semanas y de seguridad a 156 semanas (n=567) del estudio de extensión de los ECAs UNITI/IM-UNITI.²² Los pacientes continuaron recibiendo ustekinumab en el intervalo de dosis al que habían sido asignados, incluyendo a aquellos en los que se había realizado escalonamiento de dosis y los pacientes del grupo placebo fueron discontinuados a la semana 44 de este estudio de extensión. A la semana 156, el 22%, 27,4% y el 33,8% de los pacientes que recibían ustekinumab cada ocho semana, cada 12 semanas, y en los que se realizó escalonamiento de dosis, respectivamente, habían abandonado el tratamiento. A la semana 152, las tasas de remisión fueron del 56,3% y 55,1% para ustekinumab 90 mg cada 12 semanas y cada 8 semanas, respectivamente. El perfil de seguridad fue similar al reportado en los ECAs.

En la RS con meta-análisis en red publicada por Singh y col, previamente descripta, se incluyeron nueve ECAs (ustekinumab n:2, infliximab n:2, adalimumab n:3, certolizumab pegol n:1, vedolizumab n:1), con un

total de 1.854 pacientes, que evaluaron la eficacia y seguridad de diferentes agentes biológicos para el tratamiento de mantenimiento.¹⁹ 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; IC95%: 0,24 a 0,87), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con infliximab, ni con vedolizumab. Respecto a la seguridad, el ranking en función de 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). Al considerar el 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 para el riesgo de infecciones entre ustekinumab y ninguno de los otros agentes biológicos, siendo baja la tasa de infecciones serias de todos los fármacos evaluados.

Curación endoscópica

Rutgeerts y cols. publicaron en 2018 un análisis de los ECAs UNITI 1, UNITI 2 e IM-UNITI (n=334) que evaluó la eficacia de ustekinumab en la inducción y mantenimiento para 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 EC (*SES-CD* su sigla en inglés, *simple endoscopic score for crohn's disease*) desde la evaluación basal a la semana ocho y 44.²³ Esta escala consta de una puntuación que va de 0 a 56, a mayor puntuación mayor severidad, considerándose una mejoría clínicamente significativa a una reducción \geq a 3 puntos. Se realizaron 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, 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).

Curación histológica

Li y cols. publicaron en 2019 un análisis de los ECAs (UNITI1 y 2/IM-UNITI) que evaluó la eficacia de ustekinumab en la inducción y mantenimiento para evaluar la respuesta en la actividad histológica (n=251).²⁴ Se recolectaron muestras de biopsia endoscópica en las semanas cero, ocho y 44 del íleon, ángulo esplénico y recto. La actividad histológica fue evaluada por un anatómo-patólogo experto, en función de la puntuación de la escala de actividad histológica global (*GHAS* su sigla en inglés *Global Histological Activity Score*) con adaptaciones menores de la misma realizadas para este análisis, donde se definió a la respuesta histológica como una mejoría mayor o igual al 50% del GHAS. En la semana ocho, el promedio del puntaje del GHAS se redujo significativamente después del tratamiento de inducción con ustekinumab (de $10,4 \pm 7,0$ a $7,1 \pm 5,9$) pero no en los pacientes que recibieron placebo (de $9,2 \pm 6,4$ a $7,8 \pm 6,2$). Entre la semana ocho y la semana 44, el promedio del GHAS permaneció estable en los pacientes que recibieron ustekinumab subcutáneo 90 mg cada ocho semanas ($7,4 \pm 7,7$ a $6,1 \pm 4,7$); no así en aquellos que lo recibieron cada 12 semanas ($5,3 \pm 3,9$ a $8,7 \pm 4,1$) o placebo ($9,2 \pm 3,8$ a $10,9 \pm 7,1$). A la semana 44, una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron ustekinumab cada ocho semanas alcanzaron respuesta histológica (ustekinumab cada ocho semanas 50%, ustekinumab cada 12 semanas 17%, placebo 0%).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Inducción

Pregunta: Ustekinumab comparado con Placebo para la inducción de la respuesta en Enfermedad de Crohn moderada y respuesta inadecuada al tratamiento habitual

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Respuesta clínica al tratamiento de inducción con Ustekinumab (seguimiento: 6 semanas; evaluado con : Mejoría CDAI > α =100 puntos o CDAI <150 puntos)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	116/209 (55.5%)	60/210 (28.6%)	RR 1.94 (1.52 a 2.48)	269 más por 1,000 (de 149 más a 423 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------	---	--------------	------------

Pregunta: Ustekinumab comparado con Infliximab para Enfermedad de Crohn moderada y respuesta inadecuada al tratamiento habitual

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	Infliximab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Remisión clínica (seguimiento: 6 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos)

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno			OR 1.22 (0.89 a 1.79)	1 menos por 1,000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	-------------	---------	--	--	-----------------------	---	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Análisis post-hoc que analiza las intervenciones de dos ensayos clínicos comparados con placebo

Pregunta: Usekinumab comparado con Placebo para la inducción de la respuesta en Enfermedad de Crohn moderada y respuesta inadecuada a otros agentes biológicos

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Usekinumab	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Respuesta clínica (seguimiento: 6 semanas; evaluado con : Mejoría CDAI > α = 100 puntos)

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	136/380 (35.8%)	84/379 (22.2%)	RR 1.62 (1.28 a 2.04)	137 más por 1,000 (de 62 más a 231 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------	--	--------------	------------

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Remisión clínica (seguimiento: 6 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos)

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	62/318 (19.5%)	36/343 (10.5%)	RR 1.72 (1.17 a 2.53)	76 más por 1,000 (de 18 más a 161 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	-----------	------------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Mantenimiento

Pregunta: Ustekinumab comparado con Placebo para el mantenimiento de la respuesta en Enfermedad de Crohn moderada y respuesta inadecuada a tratamiento habitual o a agentes biológicos

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Remisión clínica (seguimiento: 44 semanas; evaluado con : CDAI < 150 puntos)

1	ensayos aleatorios	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	64/132 (48.5%)	48/133 (36.1%)	RR 1.34 (1.01 a 1.79)	123 más por 1,000 (de 4 más a 285 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	-----------	------------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Seguridad-eventos adversos serios de ustekinumab comparado con placebo para Enfermedad de Crohn moderada

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos serios en pacientes con respuesta inadecuada a tratamiento convencional (seguimiento: 6 semanas)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	18/249 (7.2%)	15/245 (6.1%)	RR 1.81 (0.61 a 2.29)	50 más por 1,000 (de 24 menos a 79 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	---------------	-----------------------	---	-----------	------------

Eventos adversos serios en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (seguimiento: 6 semanas)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/207 (2.9%)	12/208 (5.8%)	RR 0.50 (0.19 a 1.31)	29 menos por 1,000 (de 47 menos a 18 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	---------------	-----------------------	---	-----------	------------

Eventos adversos serios en mantenimiento de respuesta (seguimiento: 44 semanas)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	16/132 (12.1%)	20/133 (15.0%)	RR 0.81 (0.44 a 1.49)	29 menos por 1,000 (de 84 menos a 74 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Respuesta endoscópica: ustekinumab comparado con Placebo para Enfermedad de Crohn moderada y respuesta inadecuada al tratamiento habitual o a agentes biológicos

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Respuesta endoscópica (seguimiento: 8 semanas; evaluado con: Mejoría en escala de actividad endoscópica simplificada para Enfermedad de Crohn; Escala de: 0 a 56)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			-	SMD 2.1 SD más alto. (0.8 más alto. a 3.4 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	---	--	------------------	------------

Respuesta endoscópica (seguimiento: 44 semanas; evaluado con: Mejoría en escala de actividad endoscópica simplificada para Enfermedad de Crohn; Escala de: 0 a 56)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			-	SMD 0.6 más alto.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	---	--------------------------	------------------	------------

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Respuesta histológica (seguimiento: 8 semanas; evaluado con: puntuación histológica total)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno			-	MD 0.7 menor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	---	---------------------	------------------	------------

Respuesta histológica (seguimiento: 44 semanas; evaluado con: puntuación histológica global)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno			-	MD 4.8 menor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	---	---------------------	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

- a. Intervalo de confianza amplio, límite inferior del intervalo cercano a 0
- b. SD grandes (ver descripción de los estudios en el texto)

La evidencia aportada por el meta análisis en red publicado por Singh y col. se considera de baja calidad al provenir de comparaciones indirectas e imprecisión seria.

EVIDENCIA ECONÓMICA

Ueno y col publicaron en 2019 un estudio que comparó la eficacia relativa y los costos de adalimumab, infliximab y ustekinumab en pacientes con EC moderada-severa en Japón, basándose en los resultados de los ECAs de dichos agentes biológicos.²⁵ Respecto a los costos, consideraron los costos directos representados por los costos de los medicamentos, de su administración, estudios diagnósticos, cuidados médicos y cirugías, también se consideraron los costos indirectos. En comparación con adalimumab, el costo incremental por paciente que alcanzó la remisión fue numéricamente más alto para infliximab y estadísticamente más alto para ustekinumab 90 mg cada ocho semanas y ustekinumab 90 mg cada 12 semanas.

Holko y col. publicaron en 2018 un estudio llevado a cabo en Polonia, de costo-utilidad de vedolizumab y ustekinumab en pacientes con EC y antecedentes de respuesta inadecuada a anti TNF.²⁶ La relación de costo-efectividad incremental fue de € 15.369 (IC95%: € 7.496 a € 61.354) y de € 18.878 (IC95%: €9.213 a € 85.045) por años de vida ajustados a calidad (AVAC) obtenido para vedolizumab y ustekinumab, respectivamente. Siendo ambos fármacos costo-efectivos según el umbral considerado de €31,500, el cual corresponde a tres productos brutos per cápita de dicho país.

Impacto presupuestario/Estimación de costos en argentina

Para cumplimentar esta sección del presente informe, se generó un modelo de análisis de impacto presupuestario (AIP) estableciendo una comparación entre el tratamiento disponible actualmente en nuestro país y la potencial incorporación de ustekinumab. La información brindada por el productor de la tecnología esta fundada en consultas a profesionales y estudios de mercado propios. Para la estimación de la población objetivo de utilizaron las proyecciones de INDEC para el 2021 y se asumieron invariables para todo el periodo de análisis.

Variable	Valor	Fuente	Año		
			2021	2022	2023
Población mayor a 20 años	33.224.154	INDEC	33.224.154	33.224.154	33.224.154
Prevalencia de EII	70-90/100.000	Productor	28.102	28.102	28.102
Incidencia de EII	16/100.000	Productor	4.996	9.992	14.988
% pacientes con EC de los que tienen EII	33%	SAGE 6	10.923	12.571	14.220
% pacientes diagnosticados	60%	Productor	6.554	7.543	8.532
% pacientes tratados	80%	Productor	5.243	6.034	6.826
% tratados con biológicos	20%	Productor	1.049	1.207	1.365
% falla de tratamiento con biológicos	30%	Productor	315	362	410
Total	-	-	1.364	1.569	1.775

Para la estimación de las cuotas de mercado para las subpoblaciones analizadas se utilizó el modelo provisto por el productor de la tecnología (Janssen Cilag). A continuación, se describen las cuotas de mercado asumidas por el modelo en el escenario de referencia.

Cuota de mercado en el escenario de referencia (SIN cobertura de ustekinumab) en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional			
	2021	2022	2023
Ustekinumab	-	-	-
Infliximab	35%	35%	35%
Adalimumab	50%	49%	48%
Vedolizumab	10%	11%	12%
Certolizumab pegol	5%	5%	5%
Total	100%	100%	100%

Cuota de mercado en el escenario de referencia (CON cobertura de ustekinumab) en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional			
	2021	2022	2023
Ustekinumab	3%	5%	7%
Infliximab	33,5%	32,5%	31,5%
Adalimumab	50%	49%	48%
Vedolizumab	8,5%	8,5%	8,5%
Certolizumab pegol	5%	5%	5%
Total	100%	100%	100%

Cuota de mercado en el escenario de referencia (SIN cobertura de ustekinumab) en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento con otros agentes biológicos			
	2021	2022	2023
Ustekinumab	-	-	-
Infliximab	25%	25%	20%
Adalimumab	40%	35%	35%
Vedolizumab	25%	30%	35%
Certolizumab pegol	10%	10%	10%
Total	100%	100%	100%

Cuota de mercado en el escenario de referencia (CON cobertura de ustekinumab) en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento con otros agentes biológicos			
	2021	2022	2023
Ustekinumab	15%	20%	30%
Infliximab	20%	20%	15%
Adalimumab	33%	30%	25%
Vedolizumab	22%	20%	20%
Certolizumab pegol	10%	10%	10%
Total	100%	100%	100%

Los costos unitarios de los medicamentos considerados fueron calculados tomando el precio de salida del laboratorio (PSL), que es el 57% del precio de venta al público (PVP) publicado en las bases de datos de Alfabet. Los valores corresponden a Junio de 2021. No se consideró tasa de inflación ni de descuento.

Costos de Adquisición (junio 2021)				
Tratamientos	mg por unidad	Unidades por presentación	PVP (ARS)	PSL (ARS)
Adalimumab (Humira AC)	40 mg/0,4 ml	2	154.421.05	88.019.999
Adalimumab (AMGEVITA)	40 mg/0,8 ml	2	108.128.28	61.633.12
Infliximab (REMICADE)	100 mg	1	114.825,85	65.450.73
Certolizumab pegol (CIMZIA)	200 mg/ml	2	167.627,58	95.547.72
Vedolizumab (ENTYVIO)	300 mg	1	366.293,39	208.787.23
Ustekinumab (STELARA)	130 mg/26ml	1	690.577.22	393.629,02
Ustekinumab (STELARA)	90 mg/ml	1	690.577.22	393.629,02

Para el cálculo del costo para los tratamientos con los comparadores se utilizaron las siguientes dosis:

- Para infliximab en EC la dosis de inducción es de 5 mg/kg en semana 0, 2, 4 y la de mantenimiento 5 mg/kg cada 8 semanas.²⁷
- La dosis inicial de adalimumab es de 160 mg subcutáneo, seguido de 80 mg subcutáneo dos semanas después, otras dos semanas más tarde se comienza el mantenimiento con 40 mg administrados cada dos semanas.²⁸
- El certolizumab pegol se utiliza en la etapa de inducción en dosis de 400 mg en las semanas 0, 2, 4 y luego un mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas.²⁹
- La dosis recomendada de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, luego un mantenimiento de 300 mg cada 8 semanas.³⁰

Para la proporción de pacientes que necesitan una dosis de escalonamiento debido a que experimentan una disminución de la respuesta se utilizaron las siguientes fuentes de datos. Para todo el modelo se asume que los pacientes que intensifican a partir del año 1, continúan con dicha dosis:

Tratamiento	Valor	Fuente
Ustekinumab	21,4%	Iborra et al. Aliment Pharmacol Ther 2020; Epub 8AUG doi:10.1111/apt.15958. Registro ENEIDA
Infliximab	26,0%	Einarson, B.B., Xin Lee, Filippo Lelli,, Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies 2015.
Adalimumab	30,2%	
Vedolizumab	53,0%	Iborra M, Beltrán B, Maroto N, Navarro-Cortés P, Boscá- Watts M, Ferrer-Bradley I, et al. Vedolizumab, una opción en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal intolerantes a tiopurinas y refractarios a biológicos. Gastroenterol Hepatol. 2018;41:535--543.
Promedio	32,9%	-

En las tablas 1-A y 1-B se reportan los resultados del análisis de impacto presupuestario en base a los PVP, considerando la tasa de escalonamiento promedio para cada fármaco. La tabla 1-A corresponde a los resultados de la subpoblación de pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional y la tabla 1-B a los resultados de la subpoblación de pacientes con respuesta inadecuada a otros agentes biológicos. Las tablas 2-A y 2-B muestran los resultados en base a los PSL, también considerando el escalonamiento promedio para cada fármaco y las dos subpoblaciones de pacientes mencionados.

Cabe aclarar que la cohorte prevalente entra en el modelo en la línea de base y las cohortes incidentes entran en el modelo a los 6 meses de cada ciclo anual. La participación del mercado en el primer año del análisis es aplicada a la población prevalente e incidente. Para los años siguientes, se incorporan los pacientes incidentes en el periodo de inducción. Finalmente, el número de pacientes que continua en cada tratamiento de cada año está determinado por la tasa de respuesta a la inducción (en base a la literatura la respuesta a la inducción en los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional es del 58,5%, y en los pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF del 34,4%). Como se puede observar, el impacto presupuestario estimado para el primer año sería considerablemente mayor que para el segundo año, esto se debe a que la inducción en los pacientes prevalentes para el primer año sobrestima los costos de tratamiento ya que en realidad, los pacientes prevalentes se encuentran en mantenimiento con algún tratamiento, los cuales son notablemente inferiores a los costos de la etapa de inducción, independientemente del tratamiento elegido.

Resultados en base a precios de venta al público, con tasa de escalonamiento promedio

Tabla 1-A.

PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL				
	POBLACIÓN	COSTOS SIN USTEKINUMAB (AR\$)	COSTOS CON USTEKINUMAB (AR\$)	IMPACTO PRESUPUESTARIO (ARS)
2021	685	\$1,521,979,347	\$1,543,015,550	\$21,036,203
2022	514	\$956,727,212	\$958,470,366	\$1,743,154
2023	582	\$1,078,377,850	\$1,081,919,798	\$3,541,948
TOTAL				\$26,321,305

Tabla 1-B

PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON OTROS AGENTES BIOLÓGICOS				
	POBLACIÓN	COSTOS SIN USTEKINUMAB (AR\$)	COSTOS CON USTEKINUMAB (AR\$)	IMPACTO PRESUPUESTARIO (AR\$)
2021	264	\$430,592,221	\$494,821,571	\$64,229,350
2022	134	\$170,905,675	\$182,708,659	\$11,802,984
2023	150	\$188,518,796	\$205,682,677	\$17,163,881
TOTAL				\$93,196,215

Resultados en base a precios de salida del laboratorio, con tasa de escalonamiento promedio

Tabla 2-A

PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL				
	POBLACIÓN	COSTOS SIN USTEKINUMAB (AR\$)	COSTOS CON USTEKINUMAB (AR\$)	IMPACTO PRESUPUESTARIO (AR\$)
2021	685	\$867,528,228	\$879,518,864	\$11,990,636
2022	514	\$545,334,511	\$546,328,109	\$993,597
2023	582	\$614,675,375	\$616,694,285	\$2,018,909
TOTAL				\$15,003,143

Tabla 2-B

PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON OTROS AGENTES BIOLÓGICOS				
	POBLACIÓN	COSTOS SIN USTEKINUMAB (AR\$)	COSTOS CON USTEKINUMAB (AR\$)	IMPACTO PRESUPUESTARIO (AR\$)
2021	264	\$245,437,566	\$282,048,296	\$36,610,730
2022	134	\$97,416,235	\$104,143,936	\$6,727,701
2023	150	\$107,455,714	\$117,239,126	\$9,783,412
TOTAL				\$53,121,843

Sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos), en relación al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costos-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias> - Enero 2021).

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2021; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación de 0,015% en el gasto total en salud. Como valores adicionales derivados para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – Resolución N°325/BONA Agosto 2020).

Siguiendo la comparación con estimaciones presupuestarias de referencia externa extrapoladas al sistema de salud argentino, la financiación de ustekinumab en la población potencialmente beneficiada

y condiciones modeladas en términos de costo de oportunidad requeriría sumar 981 gastos en salud per cápita por año, o limitaría el pago de 395 haberes jubilatorios mínimos anuales. En términos de impacto presupuestario incrementaría un 0,002% el gasto total en salud del país, ubicándose dentro del límite de presupuesto sanitario disponible para incorporación de innovación tecnológica.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Evaluación de tecnología sanitaria

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) y el Sistema de Salud de Australia (PBAC su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) recomiendan al ustekinumab en EC moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional o a anti-TNF.^{31,32} ³³ NICE como CADTH mencionan que la elección entre ustekinumab y otros agentes biológicos debe ser evaluada en forma individual para cada paciente según sus características, y si más de una droga son adecuadas debe elegirse la de menor costo.^{31,32} Cabe aclarar que NICE incorporó al ustekinumab luego de un acuerdo confidencial de precio, que terminó siendo menor que el de sus comparadores.³¹ Una ETS de Chile de 2018, respecto a la utilización de certolizumab pegol y de ustekinumab en EC, menciona que no existen comparaciones directas con otros agentes biológicos y, basándose en comparaciones indirectas y un análisis de impacto presupuestario, considera favorable su incorporación.³⁴

Guías de práctica clínica

La guía de la Organización Europea de colitis y enfermedad de Crohn (ECCO, del inglés *European Crohn's and Colitis Organisation*) de 2020, la guía de la Sociedad Japonesa de Gastroenterología de 2020, el Consenso Mexicano de 2020, los algoritmo de tratamiento de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y de la Sociedad de Gastroenterología de Uruguay (GSU) de 2019, 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 opción válida para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la EC, tanto en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional como aquellos con respuesta inadecuada a anti-TNF.^{35,36,37,6,38,39,3} La ECCO y la BSG mencionan que deben considerarse los costos para la elección del tratamiento. La ECCO también sugiere considerar las características de cada paciente, la disponibilidad local de las drogas y las preferencias para la selección de la terapia.^{35,38}

Políticas de cobertura

Las políticas de cobertura de los países de Latinoamérica relevados (Brasil, México, Chile, Colombia y Uruguay) no mencionan o no cubren al ustekinumab en EC.^{40,41,42,43,44,45} Ustekinumab no se encuentra en el Sistema Único de Recupero (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud de Argentina para EC.⁴⁶

El Reino Unido (NICE), Canadá (CADTH), el Sistema de Salud de Australia (PBAC) y Francia (HAS su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) cubren al ustekinumab en EC moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional o a anti-TNF.^{31,32,33,47} Cabe aclarar que NICE incorporó al ustekinumab luego de un acuerdo confidencial de precio, que terminó siendo menor que el de sus comparadores y que; tanto NICE como CADTH mencionan que si más de una droga son adecuadas para un paciente, debe elegirse la de menor costo.^{31,32} Alemania (G-BA su sigla del alemán *Der Gemeinsame Bundesausschuss*) no menciona al ustekinumab para esta indicación.⁴⁸ Las aseguradoras privadas de Estados Unidos Aetna, Anthem y Cigna cubren al ustekinumab en EC moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional o a anti-TNF.^{49,50,51}

CONCLUSIONES

No se encontraron estudios que comparen en forma directa ustekinumab con otros agentes biológicos en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa. Evidencia de alta calidad muestra que ustekinumab, en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa con respuesta inadecuada 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 a través de una escala validada de actividad de la enfermedad. Los resultados del estudio de extensión abierto, a tres años, muestran tasas de remisión consistentes con las de los ensayos clínicos. Evidencia de baja calidad, proveniente de comparaciones indirectas, sugiere que ustekinumab sería similar a otros agentes biológicos en esta indicación.

Las guías de práctica clínica consideran al ustekinumab como una de las alternativas de tratamiento en esta población de pacientes. Los financiadores de salud públicos y privados de Europa y Estados Unidos relevados, prestan cobertura a este y otros fármacos biológicos para esta indicación, sin recomendar uno por 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 afirman que en caso de que más de un fármaco sea adecuado, deben contemplarse los costos en la selección.

Los resultados del AIP acumulado en los próximos tres años bajo esta perspectiva y considerando los supuestos asumidos, arrojan un incremento neto de AR\$ 93.196.215, razonable para los criterios de referencia considerados en el país a través de extrapolación para incorporación de nuevas tecnologías tomados de otros sistemas sanitarios. Los costos incrementales generados por la adquisición de ustekinumab se ven parcialmente contrarrestados por el ahorro de los costos de los tratamientos subsecuentes en el escenario de referencia.

ANEXO I. DEFINICIONES DE ESCALAS Y DESENLACES

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

Recuento total: habitualmente 0-600

Interpretación:

- 0 - 149 puntos:** Remisión asintomática
- 150 - 220 puntos:** Enfermedad de Crohn activa de forma leve a moderada
- 221 - 450 puntos:** Enfermedad de Crohn activa de forma moderada a grave
- Mayor a 450:** 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".

REFERENCIAS

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. Naranjo A, Cáceres L, Hernández-Beriaín JÁ, et al. Ajuste en la práctica clínica de las directrices treat-to-target para la artritis reumatoide: Resultados del estudio ToARCan. *Reumatol Clin*. 2016;12(1):34-38. doi:10.1016/j.reuma.2015.03.003
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. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46-84. doi:10.1016/j.rgmex.2016.07.003
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. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal . 2019;49.
7. K Avila. Relato anual 2017: enfermedades inflamatorias intestinales: indicaciones técnicas y quirúrgica. *Rev Arg Coloproct*. 2017;28(1):1-3.
8. Prof Siew C Ng Pt, Hai Yun Shi P, Nima Hamidi, MD et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(101114):2769-2778.
9. Ciapponi A, Virgilio SA, Berrueta M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Mexico and Colombia: Analysis of health databases, mathematical modelling and a case-series study. *PLoS One*. 2020;15(1):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0228256
10. Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Heal Reg Issues*. 2018;17:126-134. doi:10.1016/j.vhri.2018.03.010
11. Balderramo D, Trakal J, Herrera Najum P, et al. High ulcerative colitis and Crohn's disease ratio in a population-based registry from Córdoba, Argentina. *Dig Liver Dis*. 2021;(xxxx). doi:10.1016/j.dld.2021.01.006
12. Administración Nacional de Medicamentos A y T (ANMAT). Ustekinumab (Stelara®). Buenos Aires; 2018. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2197-19.pdf. Published 2018. Accessed Jun, 2021.
13. European Medicine Agency (EMA). Stelara. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf. Accessed Jun, 2021.
14. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
15. Argentina KW. Buscador de precios de Medicamentos y Drogas. <https://ar.kairosweb.com/>. Accessed Jun, 2021.
16. Obando C, Ding Z, Muser E, et al. Persistence, Dose Titration, and Health Care Resource Utilization Among Crohn's Disease Patients Treated With Ustekinumab: A Real-World Analysis in the United States. *Adv Ther*. 2020;37(5):2127-2143. doi:10.1007/s12325-020-01276-3
17. Thomas R Einarson, Basil G Bereza, Xin Ying Lee FL. Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(8):1433-1449.

18. Marisa Iborra BB, Nuria Marotob et al. Vedolizumab, una opción en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal intolerantes a tiopurinas y refractarios a biológicos. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):535-543.
19. 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
20. Narula N, Wong ECL, Dulai PS, Sengupta NK et al. Comparative Efficacy and Rapidity of Action for Infliximab vs Ustekinumab in Biologic Naive Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21):00394-3.
21. 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;6(7):601-612. doi:10.2217/cer-2017-0022
22. 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
23. 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
24. Li K, Friedman JR, Chan D, et al. Effects of Ustekinumab on Histologic Disease Activity in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1019-1031.e7. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.037
25. 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
26. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):853-865. doi:10.1007/s40273-018-0653-2
27. 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. Accessed Jun, 2021.
28. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 0823. http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/febrero_2013/Dispo_0823-13.pdf. Jun, 2021.
29. 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. Accessed Jun, 2021.
30. 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. Accessed Jun, 2021.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. 2017;(July 2017).
32. 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. Accessed Jun, 2021.
33. N Medicine Wise. 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 Jun, 2021.
34. Ministerio de Salud de 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. Accessed July 18, 2020.

35. 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/ijz180
36. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(6):489-526. doi:10.1007/s00535-021-01784-1
37. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA. Second Mexican consensus on biologic therapy and small-molecule inhibitors in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2021;86(1):70-85. doi:10.1016/j.rgmx.2020.10.001
38. 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
39. 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
40. CONITEC. <http://conitec.gov.br>. Accessed Jun, 2021.
41. Agência Nacional de Saúde Suplementar. <http://www.ans.gov.br/>. Accessed Jun, 2021.
42. Consejo de Salubridad M. Cuadro Básico de Medicamentos. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5558305&fecha=23/04/2019. Accessed Jun, 2021.
43. Ministerio de Salud Chile. Ley Ricardo Soto. <https://www.minsal.cl/leyricarte/>. Accessed Jun, 2021.
44. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Populi. 2016. <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Accessed Jun, 2021.
45. Fondo Nacional de Recursos, Uruguay. <http://www.fnr.gub.uy>. Accessed Jun, 2021.
46. SUR S de R. Anexo IV.1 Medicamentos sujetos a reintegro. Accessed Jun, 2021.
47. 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. Accessed Jun, 2021.
48. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) A. No Tit. <https://www.g-ba.de/ueber-den-gba/wer-wir-sind/>. Accessed Jun, 2021.
49. Aetna. Ustekinumab (Stelara). http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0912.html. Accessed Jun, 2021.
50. 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 Jun, 2021.
51. Cigna. Ustekinumab. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw/medications/ustekinumab-d07396a1>. Accessed Jun, 2021.

www.argentina.gob.ar/salud