



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 018-DETS-IETSI-2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CROHN ACTIVA DE
MODERADA A SEVERA Y FALLA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO
CONVENCIONAL E INHIBIDORES DEL TNF-ALFA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Setiembre, 2021



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR



1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- César Alberto García Delgado - Médico especialista en Gastroenterología, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

El revisor clínico Dr. Cesar Alberto García Delgado declara presentar conflicto de interés por haber recibido algún tipo de financiamiento de la empresa Johnson y Johnson del Perú S.A. en los conceptos listados "*Viajes, alojamiento o gastos en reuniones de actividades*".

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 018-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



ACG	<i>American College of Gastroenterology.</i>
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.
BSG	<i>British Society of Gastroenterology.</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.</i>
CAG	<i>Canadian Association of Gastroenterology.</i>
CDAI	<i>Crohn's disease activity index.</i>
CDEC	<i>Canadian Drug Expert Committee.</i>
CVRS	Calidad de vida relacionada a la salud.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
DE	Desviación estándar.
EA	Eventos adversos.
EC	Enfermedad de Crohn.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency.</i>
ERG	Grupo encargado de la revisión de la evidencia.
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
GPC	Guía de práctica clínica.
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.</i>
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review.</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CROHN ACTIVA DE
MODERADA A SEVERA Y FALLA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO CONVENCIONAL E INHIBIDORES DEL TNF-ALFA

IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare.</i>
MINSA	Ministerio de Salud.
NHS	<i>National Health Service.</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence.</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
PRO	<i>Patient-Reported Outcomes.</i>
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years.</i>
RS	Revisión sistemática.
SF-36	<i>36-item Short Form Health Survey.</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network.</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium.</i>
TNF-alfa	<i>Tumor Necrosis Factor-alfa.</i>



CONTENIDO

	I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
	II.	INTRODUCCIÓN	9
	A.	ANTECEDENTES	9
	B.	ASPECTOS GENERALES	10
	C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	13
	III.	METODOLOGÍA	15
	A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
	B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
	C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	16
	IV.	RESULTADOS	17
	A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	18
	B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	21
	i.	Guías de práctica clínica	21
	ii.	Evaluaciones de tecnologías sanitarias	26
	iii.	Ensayos clínicos	33
	V.	DISCUSIÓN	40
	VI.	CONCLUSIONES	49
	VII.	RECOMENDACIONES	51
	VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
	IX.	ANEXO	59
		ANEXO N° 1: Condiciones de uso	59
	X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	61

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad intestinal, inflamatoria, crónica e infrecuente; asociada a una alta morbilidad y mortalidad. Se estima que la tasa de incidencia es de 3.1 a 20.2 casos por 100,000 personas-año en los Estados Unidos.
- El tratamiento está dirigido a controlar los síntomas de la EC. La elección de la terapia varía según la ubicación anatómica y la gravedad de la enfermedad. Los fármacos de la terapia sistémica convencional (5-aminosalicilatos, glucocorticoides o inmunomoduladores) se utilizan en los casos leves. En la enfermedad moderada a severa se recomienda el uso de agentes biológicos como inhibidores del TNF-alfa; los cuales se utilizan en monoterapia o en combinación con un agente inmunomodulador.
- En EsSalud, los pacientes con EC moderada a severa disponen de la terapia sistémica convencional e inhibidores del TNF-alfa (infliximab y adalimumab). Sin embargo, algunos pacientes no responden a estos tratamientos, por lo que reciben solo la mejor terapia de soporte. Esta incluye medicamentos de la terapia convencional, especialmente glucocorticoides. De este modo, los especialistas de la institución señalan que ustekinumab, un anticuerpo anti IL-12 e IL-23, podría ser una alternativa de tratamiento para estos pacientes.
- El objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab, comparado con la mejor terapia de soporte, como tratamiento para pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa. Los desenlaces de interés incluyen la remisión clínica (CDAI <150), curación de la mucosa intestinal, mortalidad, calidad de vida y eventos adversos.
- La evidencia considerada para el presente dictamen incluye tres guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas por la American Journal of Gastroenterology (ACG) en el 2018, la Canadian Association of Gastroenterology (CAG) en el 2019 y la British Society of Gastroenterology (BSG) en el 2019; tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) elaboradas por el NICE en el 2017, el Scottish Medicines Consortium (SMC) en el 2017 y la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en el 2017; y el ensayo clínico aleatorizado (ECA) UNITI-1, presentado en la publicación de Feagan et al. (resultados de eficacia) y la publicación de Sands et al. (resultados de la calidad de vida).
- Las tres GPC recomiendan el uso de ustekinumab como tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con EC activa de moderada a severa con falla a la terapia convencional o inhibidores del TNF-alfa. Sus recomendaciones



se sustentaron en tres ECA: UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. No obstante, solo el UNITI-1 (fase de inducción) incluye a la población de interés del presente dictamen.

- Las tres ETS, empleando los mismos ECA incluidos en las guías, recomendaron el uso de ustekinumab en pacientes con EC activa de moderada a severa con falla, recaída o intolerancia a la terapia convencional o inhibidores del TNF-alfa; aunque condicionaron su uso a un acuerdo de reducción del costo. En sus contextos de decisión, ustekinumab fue aprobado como una alternativa adicional a los biológicos ya disponibles en esos países. Esto último contrasta con el contexto de EsSalud; en el cual no se cuenta con una alternativa de tratamiento eficaz y segura para la población objetivo del presente dictamen.
- El estudio publicado por Feagan et al. presentó los resultados de tres ECA de fase III; dos evaluaron la inducción de la remisión con ustekinumab (UNITI-1 y UNITI-2) y uno, el mantenimiento de la remisión (IM-UNITI). En el presente dictamen solo se incluyó el estudio UNITI-1, que evaluó ustekinumab en dos dosis en pacientes con falla o intolerancia a inhibidores del TNF-alfa. Por otro lado, en el ECA UNITI-2 se evaluaron a pacientes con falla, únicamente, a la terapia convencional (población distinta a la pregunta PICO de interés del presente dictamen); y en el ECA IM-UNITI se realizó un análisis exploratorio agrupando pacientes de los ECA UNITI-1 y UNITI-2, quienes recibieron diferentes dosis de ustekinumab (130 mg y 6 mg/kg peso).
- El UNITI-1 es un ECA de fase III, doble ciego, placebo controlado, aleatorizado, multicéntrico, financiado por el fabricante de ustekinumab. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en relación 1:1:1 a los tres grupos de tratamiento: ustekinumab 130 mg, ustekinumab 6 mg/kg peso (indicación de etiqueta) y placebo. A las 8 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes que lograron remisión clínica (CDAI <150 puntos) con ustekinumab 6 mg/kg peso (20.9 %) fue significativamente mayor que con placebo (7.3 %) ($p < 0.001$). En relación con la seguridad, los resultados fueron similares entre los grupos de comparación y los eventos adversos frecuentemente reportados incluyeron: dolor abdominal, náuseas, artralgias, fatiga y cefalea.
- Asimismo, los resultados de la evaluación de calidad de vida en el UNITI-1 (Sands et al. 2018), mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de ustekinumab en la mejora de los puntajes de calidad de vida considerados por los autores como mejoría clínica (incremento de ≥ 16 puntos en el "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" [IBDQ]); e incremento de ≥ 5 puntos en el componente mental del "36-item Short Form Health Survey" (SF-36). No obstante, no se presentó la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión con el IBDQ, lo cual no permite determinar el efecto de ustekinumab para este desenlace. Además, no se observaron diferencias en la normalización de los puntajes de calidad de vida (≥ 210



puntos en IBDQ y de ≥ 50 puntos en SF-36). De esta forma, los resultados reportados muestran una posible mejoría en la calidad de vida; dado que no se han establecido que estos puntos de corte permitan determinar con certeza el beneficio clínico para estos pacientes.



- Por consiguiente, en el presente dictamen se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: *i)* al ser la EC es una enfermedad infrecuente, el número de pacientes con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa sería aún menor, *ii)* en EsSalud, estos pacientes no cuentan con alguna alternativa de tratamiento (vacío terapéutico), *iii)* la mejor terapia de soporte basada en glucocorticoides podría generar importantes EA; y la resección quirúrgica podría aumentar la morbilidad y poner en riesgo a los pacientes; *iv)* el único ECA que incluyó a la población de interés (UNITI-1), evaluó solamente la fase de inducción con ustekinumab; y mostró un beneficio a favor de ustekinumab en términos de remisión clínica (CDAI <150 puntos) y un perfil de seguridad similar a placebo; *v)* además, los resultados a favor de ustekinumab en el UNITI-1 sobre la calidad de vida para los puntajes del IBDQ y SF-36 para el componente mental (ambos puntajes definidos como mejoría clínica) representan un posible beneficio adicional; dado que no se han establecido que estos puntos de corte permitan determinar con certeza el beneficio clínico para estos pacientes; *vi)* las tres GPC recomendaron ustekinumab para las fases de inducción y mantenimiento de la remisión; no obstante, solo la recomendación de uso de ustekinumab para la fase de inducción se sustenta en evidencia específica para la población de interés (UNITI-1); y *vii)* empleando los mismos ECA incluidos en las guías, las tres ETS recomiendan ustekinumab para ambas fases de tratamiento y condicionaron su uso a un descuento acordado sobre el precio del medicamento.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de ustekinumab como tratamiento de inducción para los pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



- Asimismo, debido a la escasez de evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de ustekinumab en la fase de mantenimiento, el IETSI no aprueba el uso de ustekinumab como tratamiento de mantenimiento para los pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa. Así, el Dr. César Alberto García Delgado, médico gastroenterólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al IETSI, la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto ustekinumab, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Sabogal

Población	Paciente de 42 años, con diagnóstico de enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, sin respuesta clínica óptima a tratamiento sistémico convencional, ni anti TNF-alfa en dos líneas terapéuticas previas (infliximab y adalimumab).
Intervención	Ustekinumab.
Comparador	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud.
Desenlace	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica (definida como CDAI menor a 150 puntos). - Respuesta clínica (definida como disminución mayor o igual a 100 puntos en CDAI, con respecto a la evaluación inicial). - Curación de la mucosa intestinal. - Mejoría en calidad de vida. - Minimización de eventos adversos asociados con la terapia.

Con el objetivo de hacer precisiones de los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista Dr. César Alberto García Delgado, médico gastroenterólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta PICO inicial, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa.
Intervención	Ustekinumab.

Comparador	Mejor terapia de soporte.
Desenlace	Remisión clínica (CDAI <150 puntos). Curación de la mucosa intestinal. Mortalidad. Calidad de vida. Eventos adversos.

CDAI: Clinical Disease Activity Index



B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, poco frecuente (Gajendran et al. 2018), cuya incidencia es variable según el área geográfica, el medio ambiente y la raza (Aniwan, Park, y Loftus 2017). En Estados Unidos, se estima que la incidencia en la población general es de 3.1 a 20.2 casos por 100,000 personas-año (Gajendran et al. 2018). En el Perú, solo se cuenta con reportes de series de casos de dos hospitales nacionales. Así, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, se diagnosticaron 55 casos en un período de 15 años (Paredes Méndez et al. 2020) y en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 17 casos en un periodo de 20 años (Bendaño y Frisancho 2010). A pesar de su baja frecuencia, la EC está relacionada a una alta morbilidad (Saro Gismera et al. 2003) y mortalidad (Card, Hubbard, y Logan 2003).

Generalmente, la EC se presenta en pacientes de 15 a 35 años y, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias intestinales, no se puede controlar fácilmente. La EC se caracteriza por una inflamación crónica de cualquier parte del tracto digestivo, aunque ocurre con mayor frecuencia a nivel del intestino y el colon (Peppercorn M. 2021). Los síntomas característicos de la EC incluyen dolor abdominal, diarrea crónica o nocturna, pérdida de peso, fiebre y sangrado gastrointestinal (Zaltman et al. 2019). Los signos clínicos incluyen palidez, dolor abdominal a la palpación, masa abdominal palpable, caquexia, fístulas o abscesos, fisuras perianales, entre otros. Además, los pacientes pueden presentar síntomas extraintestinales como inflamación de piel, ojos y articulaciones (Peppercorn M. 2021).

La clasificación de la actividad de la enfermedad depende de medidas clínicas heterogéneas, el impacto en la calidad de vida y las complicaciones de la enfermedad (Lichtenstein et al. 2018). Actualmente, no se cuenta con un patrón de referencia para evaluar la actividad de la EC; sin embargo, uno de los instrumentos ampliamente utilizados es el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI, por sus siglas del inglés Clinical Disease Activity Index).



El CDAI, se desarrolló en el año 1976 para evaluar la actividad de la EC y está basado en el número de heces líquidas o blandas, presencia de dolor abdominal, estado general del paciente, complicaciones extraintestinales, uso de antidiarreicos, presencia de masas abdominales, hematocrito y peso corporal (Best et al. 1976) (ver Tabla 4 y Tabla 5 del material suplementario). Este instrumento de evaluación es específico para pacientes adultos con EC y no es aplicable para otras enfermedades intestinales (Yoshida 1999). Desde su desarrollo, se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica y en ensayos clínicos de la EC (Catt et al. 2019). La European Medicines Agency (EMA) considera la remisión clínica como desenlace primario de los ensayos clínicos que evalúan medicamentos para la EC, el cual debe evaluarse a través de instrumentos de auto-reporte de síntomas clínicos (*patient-reported outcomes*: PRO) validados. Pero, dado que aún no se cuentan con instrumentos PRO validados, la EMA recomienda utilizar la información sobre síntomas del CDAI como medida de evaluación más próxima a la remisión clínica y el puntaje del índice CDAI lo considera como un desenlace secundario (EMA 2018). En función del puntaje del CDAI, la EC puede clasificarse como leve (CDAI de 150 a 220 puntos), moderada a severa (CDAI de 221 a 450 puntos) o fulminante (CDAI de 451 a más puntos) (Regueiro M. 2021). Por otro lado, el CDAI presenta ciertas limitaciones tales como: la subjetividad de la medición, no es apropiado para todos los subgrupos de pacientes con EC (p. ej., niños) y no cubre todos los aspectos de la EC (p. ej., calidad de vida) (Panaccione et al. 2019; Yoshida 1999).

La EC no tiene cura, por lo cual, el objetivo del tratamiento farmacológico es controlar los síntomas a través de la inducción y mantenimiento de la remisión (Lamb et al. 2019). La definición de remisión es heterogénea, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Algunas guías de práctica clínica definen la remisión en términos de actividad de la enfermedad con un CDAI <150 puntos o el índice de Harvey Bradshaw¹ ≤4 puntos o según la valoración endoscópica (mejora de la mucosa intestinal) o según la evaluación histológica (ausencia de inflamación) (Lamb et al. 2019; Lichtenstein et al. 2018; Panaccione et al. 2019). Por otra parte, en ensayos clínicos publicados del 2009 al 2019, la medida de respuesta al tratamiento utilizada con mayor frecuencia fue el CDAI <150 puntos (remisión clínica), seguida de la evaluación endoscópica (mejora de la mucosa o remisión endoscópica) y la evaluación histológica (remisión histológica). Cabe mencionar que el cambio en el puntaje CDAI ≥100 puntos (como respuesta clínica) y biomarcadores también se utilizan en los ensayos clínicos (Catt et al. 2019).

Los fármacos empleados para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la EC pertenecen a cuatro grandes grupos: los glucocorticoides, los 5-aminosalicilatos, los

¹ El índice de Harvey-Bradshaw es un derivado simplificado del CDAI. Es utilizado en la evaluación clínica de los pacientes con EC y requiere la anamnesis y el examen físico. Este índice evalúa: bienestar general, dolor abdominal, presencia de masa abdominal, número de deposiciones líquidas por día y complicaciones.



inmunomoduladores y los biológicos (Regueiro M. 2021). En los casos leves se inicia con el tratamiento sistémico convencional (glucocorticoides, 5-aminosalicilatos y los inmunomoduladores). Estos medicamentos se brindan de manera escalonada en función de la respuesta y la necesidad del paciente. En los casos en que la EC es activa de moderada a severa se recomienda el uso de agentes biológicos (p. ej. inhibidores del TNF-alfa), en monoterapia o en combinación con un inmunomodulador como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato. El uso de inhibidores del TNF-alfa, generalmente es en combinación con un inmunomodulador; sin embargo, se opta por la monoterapia cuando se trata de pacientes mayores de 60 años, pacientes sin antecedente de infección por el virus de Epstein-Barr, pacientes con mayor riesgo de complicaciones infecciosas y/o malignidad o por preferencias del paciente (Hashash y Rgueiro M. 2021). En caso de falla a los inhibidores del TNF-alfa, los anticuerpos anti IL-12 e IL-23 podrían ser utilizados para la inducción de la remisión en pacientes con EC activa de moderada a severa (Hashash y Rgueiro M. 2021). Por otra parte, la cirugía es una opción ante la falta de respuesta a los tratamientos farmacológicos; sin embargo, se considera realizarla en casos de emergencia por complicaciones (p. ej. hemorragia intratable, perforación intestinal, obstrucción intestinal persistente o recurrente, displasia o cáncer, enfermedad refractaria, fístulas con riesgo de abscesos, entre otros) o como procedimiento paliativo (Hashash y Rgueiro M. 2021).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EC activa de moderada a severa disponen de agentes biológicos como infliximab o adalimumab, así como de agentes sistémicos convencionales tales como 5-aminosalicilatos, glucocorticoides o inmunomoduladores que pueden usarse para la inducción y mantenimiento de la remisión (EsSalud 2021). Sin embargo, a pesar de recibir la terapia convencional e inhibidores del TNF-alfa, un grupo de pacientes con EC activa de moderada a severa no presentan mejoría. En estos casos, los especialistas de la institución señalan que estos pacientes recibirían solamente la mejor terapia de soporte y sugieren que el uso de ustekinumab (anti IL-12 y anti IL-23) podría ser una opción de tratamiento para estos pacientes.

De esta forma, el presente dictamen preliminar tiene por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 dirigido a la subunidad p40, que forma parte de las interleucinas IL-12 e IL-23, inhibiendo su acción pro inflamatoria en el sistema inmune y reduciendo los síntomas de la enfermedad (Macaluso et al. 2019).

Ustekinumab ha sido aprobado para comercialización en el año 2016 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a severa que fallaron o fueron intolerantes a la terapia convencional o a uno o más inhibidores del TNF-alfa (FDA 2021a). En el mismo año, la EMA autorizó su comercialización bajo las mismas indicaciones señaladas por la FDA (EMA 2021a).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) son nasofaringitis y cefalea y se pueden presentar en menor medida infecciones de las vías respiratorias, hipersensibilidad, prurito, entre otros. Asimismo, se deben tener algunas precauciones como: no comenzar el tratamiento con ustekinumab durante una infección activa clínicamente importante, evaluar si el paciente tiene tuberculosis antes de iniciar el tratamiento, considerar el riesgo teórico de infecciones graves por micobacterias, salmonella y Bacillus Calmette-Guerin, y suspender el tratamiento si se desarrolla infecciones graves (EMA 2021b; FDA 2018).

El esquema de tratamiento está conformado por una fase de inducción y una fase de mantenimiento. La fase de inducción consiste en una sola dosis intravenosa de 6 mg de ustekinumab por kilogramo de peso del paciente. Así, se describe una dosis de 260 mg de ustekinumab para pacientes con ≤ 55 kg, 390 mg de ustekinumab para pacientes de 55 a 85 kg y 520 mg de ustekinumab para pacientes con más de 85 kg. La fase de mantenimiento consiste en la administración subcutánea de 90 mg de ustekinumab cada 8 o 12 semanas (EMA 2021b; FDA 2018; DIGEMID 2021a; 2021b). Cabe precisar que la etiqueta aprobada por la FDA describe una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (FDA 2018). Por su parte las etiquetas aprobadas por la EMA y la DIGEMID recomiendan administrar la primera dosis de mantenimiento luego de 8 semanas de la dosis de inducción, y luego cada 12 semanas, señalando que en aquellos pacientes con pérdida de la respuesta al esquema de cada 12 semanas se puede cambiar al esquema de cada 8 semanas, según criterio clínico (EMA 2021b; DIGEMID 2021b).

En el Perú, ustekinumab tiene tres presentaciones y cuenta con registro sanitario bajo el nombre comercial Stelara®, otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) (Tabla 4). Cabe indicar que, ustekinumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).



Tabla 3. Registros sanitarios de ustekinumab en el Perú.

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre	Laboratorio	Presentación
BE00716	23/4/2020*	Stelara® 45 mg/0.5 ml	Johnson & Johnson del Perú SA	45 mg/0.5 ml Jeringa prellenada
BE00718	23/4/2020*	Stelara® 90 mg/1 ml	Johnson & Johnson del Perú SA	90 mg/1 ml Jeringa prellenada
BE01112	17/04/2024	Stelara® 130 mg/26 ml	Johnson & Johnson del Perú SA	130 mg/26 ml Vial, solución inyectable



* DIGEMID señala que: "La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA)". Obtenido de la página de DIGEMID <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx> (Fecha de consulta: 22 de abril de 2021).

Respecto al precio de ustekinumab, la presentación de 130 mg/26 ml (única presentación apta para uso intravenoso, es decir para la dosis de inducción) no está disponible en el Observatorio de precios de la DIGEMID. Dado que no se encontró información sobre el precio de ustekinumab 130 mg/26 ml a nivel institucional (sistema de información SAP de EsSalud) o nacional (Observatorio de precios de la DIGEMID), se consultaron los precios de ustekinumab 130 mg/26 ml para otros países de la región. Así, el portal Kairos Argentina reporta un precio comercial por vial de 130 mg/26 ml de \$ 705 079.34 pesos argentinos (Kairos 2021), lo que corresponde al cambio de moneda a soles de S/ 28 568.40 (tipo de cambio: 1 peso argentino=0.040518 soles peruanos para el 4 de julio de 2021 según la Superintendencia de Banca, Seguros y AFP del Perú). De acuerdo con las indicaciones de uso, el tratamiento de inducción para un paciente adulto de alrededor de 70 kg consiste en una única dosis de 390 mg (3 viales de 130 mg/26 ml); cuyo costo asciende a S/ 85 705.2.

Acercas de la presentación de 45 mg/0.5 ml² (presentación apta para uso subcutáneo, es decir para la dosis de mantenimiento), el precio de adquisición es de S/ 14,089.12 por jeringa prellenada. De acuerdo al criterio clínico manifestado en la Carta N° 1595-GHNASS-2019, las dosis de mantenimiento (90 mg) la primera dosis de mantenimiento sería administrada luego de 8 semanas de la dosis de inducción, y luego, las siguientes dosis cada 12 semanas. De esta forma, el tratamiento de mantenimiento para un año sería S/ 112,712.96 (8 jeringas prellenadas de 45 mg/0.5 ml).

² Costo obtenido de la base de datos del sistema SAP de EsSalud, fecha de consulta: 23 de abril de 2021. Cabe precisar que, en EsSalud solo se dispone del costo para la presentación de 45 mg de ustekinumab, pero no de las otras presentaciones.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa.

La búsqueda se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la American Journal of Gastroenterology (ACG), la Canadian Association of Gastroenterology (CAG), y la British Society of Gastroenterology (BSG). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov para identificar ensayos clínicos en curso o con resultados que no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la población y la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH³ y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos bibliográficas elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS, junto con el número de registros obtenidos, se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

³ Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica se importaron a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>).



Se seleccionaron GPC (actualizadas y/o publicadas en los tres últimos años), ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III. Tomando en cuenta que los pacientes con EC desde etapas iniciales reciben la terapia convencional (Lamb et al. 2019; Lichtenstein et al. 2018), y luego, cuando la enfermedad progresa a grado de moderado a severo reciben la terapia con inhibidores del TNF-alfa, se incluirán las GPC y ETS que brinden recomendaciones para aquellos pacientes con EC activa de moderada a severa que fallaron a los inhibidores del TNF-alfa y los ECA que evalúen pacientes con EC activa de moderada a severa que fallaron a los inhibidores del TNF-alfa.

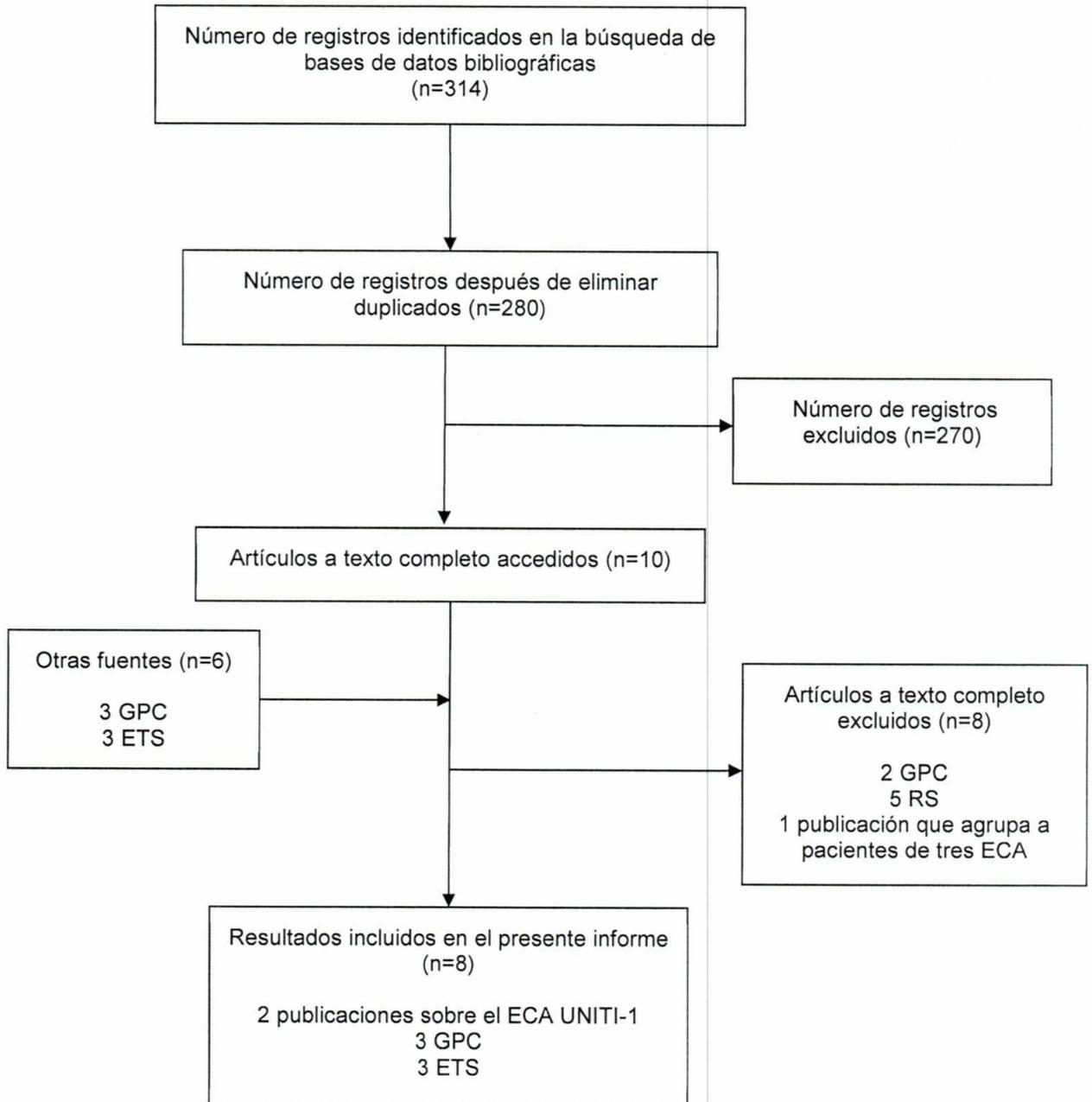


La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases. La primera consistió en la revisión de títulos y resúmenes, desarrollada por dos evaluadores independientes en el aplicativo web Rayyan, para así poder preseleccionar los estudios y/o seleccionar aquellos que requieran más información para la decisión de su inclusión. La segunda fase, desarrollada por un solo evaluador, consistió en la aplicación nuevamente de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados para una revisión extensa y completa de la evidencia. El proceso de selección está descrito en el flujograma de selección de la bibliografía en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de la bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica, ETS: evaluación de tecnologías sanitarias, ECA: ensayo clínico aleatorizado, RS: revisión sistemática.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

La presente sinopsis describe la evidencia científica sobre el uso de ustekinumab como tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa, según el tipo de publicación.



Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- American College of Gastroenterology (ACG) – “ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults” 2018 (Lichtenstein et al. 2018).
- Canadian Association of Gastroenterology (CAG) – “Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease” 2019 (Panaccione et al. 2019).
- British Society of Gastroenterology (BSG) – “Consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults” 2019 (Lamb et al. 2019).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente guía fue excluida porque solo indica seguir las recomendaciones de la ETS elaborada por el mismo grupo (NICE). Cabe indicar que esta ETS fue incluida en el dictamen.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Crohn's disease: management NG129” 2019 (NICE 2019).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment” 2017 (NICE 2017).
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – “Ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (Stelara®) SMC No. (1250/17)” (SMC 2017).



- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “*Ustekinumab (Stelara — Janssen Inc.) Indication: Crohn’s disease*” (CADTH 2017).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente RS fue excluida porque en su metaanálisis incluye a diferentes poblaciones (pacientes con colitis ulcerativa y pacientes con EC) e intervenciones (ustekinumab y vedolizumab). Adicionalmente, el único estudio incluido y que sería de interés para el presente dictamen es la publicación de Feagan et al., la cual será analizado en extenso en la sección de ensayos clínicos.

- Singh et al., 2018 – “*Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn’s disease*” (S. Singh et al. 2018).

Las siguientes RS fueron excluidas porque realizan metaanálisis de un ensayo clínico de fase II y ensayos clínicos de fase III, dos tipos de estudios con características y metodologías diferentes. Por lo tanto, estas RS no brindan información relevante para la evaluación del presente dictamen.

- Kawalec et al., 2017 – “*Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn’s disease patients: a systematic review and meta-analysis*” (Kawalec et al. 2017).
- Davies et al., 2019 – “*Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn’s disease*” (Davies et al. 2019).

La siguiente RS fue excluida porque su objetivo fue determinar la relación entre la no respuesta primaria (o pérdida de la respuesta) al inhibidor del TNF-alfa y la respuesta (mayor o menor) a una segunda línea de biológicos, por lo tanto, difiere del objetivo del presente dictamen.

- Siddharth et al., 2018 – “*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*” (Siddharth Singh et al. 2018).

La siguiente RS fue excluida porque solo tomó en cuenta dos ECA de fase II que evaluaron ustekinumab.



- Pagnini et al., 2018 – “*Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn’s Disease Patients*” (Pagnini, Siakavellas, y Bamias 2018).

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Feagan et al., 2016 – “*Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease*” (Feagan et al. 2016).
- Sands et al., 2018 – “*The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn’s Disease*” (Sands et al. 2018).



Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente publicación fue excluida porque corresponde a un estudio *post hoc* que evaluó de manera agrupada los resultados endoscópicos de la mucosa en una proporción de pacientes procedentes de los ECA UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI, de los cuales solo UNITI-1 corresponde con la población de interés del presente dictamen. Adicionalmente, el estudio excluido reporta los resultados de un subgrupo de pacientes procedentes de UNITI-1; sin embargo, agrupa a aquellos pacientes que recibieron (en UNITI-1) dos dosis diferentes de ustekinumab. Por consiguiente, la presente publicación no brinda información relevante para responder a la pregunta PICO.

- Rutgeerts et a., 2018 – “*Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn’s Disease*” (Rutgeerts et al. 2018).



Ensayos clínicos en curso o no publicados:

Hasta la fecha del presente dictamen, no se encontraron registros de ensayos clínicos en curso o no publicados que respondan a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

American College of Gastroenterology (ACG) – “ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults” 2018 (Lichtenstein et al. 2018)

Esta guía fue desarrollada por el American College of Gastroenterology para el tratamiento de pacientes adultos con EC. La información bibliográfica se obtuvo de las bases de datos MEDLINE (vía Ovid) de 1946 a 2018, Embase de 1988 a 2018 y Scopus de 1980 a 2018. Los desarrolladores de la guía utilizaron el sistema de evaluación Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (Guyatt et al. 2008) para evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones. De este modo, el nivel de evidencia fue clasificado como “alto”, “moderado”, “bajo” y “muy bajo”; y la fuerza de recomendación fue clasificada como “fuerte” o “condicional”.

Recomendaciones

Recomendación 30: Debe darse ustekinumab a los pacientes con EC moderada a severa que fallaron al tratamiento previo con corticoides, tiopurinas, metotrexato o inhibidores del TNF-alfa o en quienes no tuvieron exposición previa a los inhibidores del TNF-alfa (recomendación: fuerte, nivel de evidencia: alta).

La evidencia que respalda esta recomendación proviene de la publicación de Feagan et al. Esta publicación incluye 3 ECA de fase III, de los cuales UNITI-1 y UNITI-2 evaluaron la inducción de la remisión con ustekinumab en pacientes con EC activa de moderada a severa que no responden a la terapia convencional (UNITI-2) o a inhibidores del TNF-alfa (UNITI-1) (Feagan et al. 2016). Dicha evidencia fue catalogada por los autores de la GPC como de alto nivel, es decir, que es poco probable que estudios adicionales cambien la estimación del efecto.

Recomendación 53: Debe darse ustekinumab para el mantenimiento de la remisión de la respuesta inducida con ustekinumab en pacientes con EC luminal (recomendación: condicional, nivel de evidencia: moderada).

La evidencia que respalda esta recomendación también proviene de la publicación de Feagan et al. (Feagan et al. 2016); la cual incluye al ECA IM-UNITI que evaluó el mantenimiento de la remisión con ustekinumab en pacientes con EC de moderada a severa que respondieron a la inducción. Esta evidencia fue catalogada como de moderado nivel. Esto quiere decir que es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

Análisis



En referencia a la metodología, la falta de una búsqueda sistemática de la literatura aumenta el riesgo de sesgo en la selección y evaluación de la evidencia incluida. Por otro lado, se observa la falta de revisión externa por pares previo a la publicación de la guía. Esto reduce su calidad dada la falta de verificación de la información, evaluación de la viabilidad y aplicabilidad de la guía por parte de un grupo independiente. En tanto que la falta de consideración de los riesgos o efectos secundarios de los tratamientos recomendados afectan la calidad de dichas recomendaciones porque no consideran los efectos del tratamiento en varios desenlaces relevantes para el paciente como son calidad de vida, SG, EA y manejo de síntomas, o comparaciones entre tratamientos.



Finalmente, aunque se indica que la GPC estuvo totalmente financiada por la American College of Gastroenterology, 5 de los 6 elaboradores de la guía reportaron tener conflictos de interés con la empresa productora de ustekinumab debido a que reportaron vínculos como consultores, haber recibido financiamiento para investigación o haber recibido apoyo para pasantías. Por lo tanto, existe el riesgo de sesgo en las recomendaciones; favoreciendo positivamente a la empresa productora de ustekinumab. Por este motivo, las recomendaciones deben evaluarse con cuidado.

Canadian Association of Gastroenterology (CAG) – “Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease.” 2019 (Panaccione et al. 2019)



Esta GPC fue desarrollada por la Canadian Association of Gastroenterology para el manejo de la EC. La búsqueda sistemática de la evidencia fue realizada por el grupo Cochrane de enfermedades pancreáticas y del aparato gastrointestinal superior de la Universidad de McMaster. En setiembre del 2016, se realizó una búsqueda sistemática para identificar literatura científica en MEDLINE (desde 1946 en adelante), Embase (desde 1980 en adelante), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (desde febrero del 2016 en adelante) y *Cochrane Database of Systematic Reviews* (desde marzo del 2005 al 2016). Se utilizó el enfoque GRADE (Guyatt et al. 2008) para evaluar, entre otros aspectos, el riesgo de sesgo y así determinar la calidad de la evidencia para cada recomendación. Los estudios incluidos fueron de tipo RS de ECA con o sin metaanálisis, estimaciones de comparaciones directas e indirectas de los metaanálisis en red, así como ECA y estudios observacionales. El nivel de la evidencia se calificó como “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja” y el grado de recomendación como “fuerte” o “condicional”.

De este modo, la evaluación GRADE de la evidencia de cada una de las recomendaciones iniciales fueron revisadas y aprobadas por los 20 miembros votantes (especialistas) del grupo de consenso. Respecto a la fuerza de recomendación, esta se realizó mediante

votación. El comité votó sobre la "fuerza" de cada una de las recomendaciones planteadas⁴. El comité además indicó que la fuerza de recomendación consideró el balance riesgo-beneficio, los valores y preferencias de los pacientes, la asignación de costos y recursos y la calidad de la evidencia. Por lo tanto, fue posible clasificar una recomendación como fuerte a pesar de tener evidencia de baja calidad; o como condicional a pesar de la existencia de evidencia de alta calidad.

Recomendaciones

Recomendación 34: Debe darse ustekinumab para inducir la remisión completa en pacientes con EC de moderada a severa que no logran la remisión completa con corticosteroides, tiopurinas, metotrexato o terapia con inhibidores del TNF-alfa (recomendación: fuerte, nivel de evidencia: moderada).

Los estudios que sustentaron la recomendación fueron: una RS (Khanna et al. 2015), tres ECA de fase III (Feagan et al. 2016) y dos ECA de fase II (Sandborn et al. 2008; Sandborn et al. 2012). Al respecto, la RS de Khanna et al. no solo evaluó ustekinumab; sino otros biológicos con similar actividad anti IL12 e IL23 en pacientes con EC en general. Esta RS incluyó dos estudios fase II que evaluaron ustekinumab (Sandborn et al., 2018 y Sandborn et al., 2012). Estos dos estudios de fase II también fueron considerados como evidencia de soporte para esta recomendación. Con respecto a los ECA de fase III, los tres fueron reportados en una sola publicación. Dos de ellos (UNITI-1 y UNITI-2) evaluaron ustekinumab como tratamiento de inducción en pacientes con EC de moderada a severa, y uno de ellos (UNITI-1) evaluó a pacientes con EC activa de moderada a severa con falla o intolerancia a inhibidores del TNF-alfa, la cual incluye a la población de interés del presente dictamen (pacientes con EC activa moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa). En ese sentido, cabe señalar que los estudios de fase II y la RS no fueron considerados para el presente dictamen porque no cumplieron los criterios de elegibilidad o no se ajustaba a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Recomendación 36: Se debe continuar con ustekinumab para mantener la remisión completa en pacientes con EC que han logrado una respuesta sistemática con la terapia de inducción con ustekinumab (recomendación: fuerte, nivel de evidencia: moderada).

La evidencia de soporte consistió en dos ECA: IM-UNITI y CERTIFI. El estudio IM-UNITI es un ECA de fase III, que evaluó el mantenimiento con ustekinumab en pacientes con EC que respondieron a la terapia de inducción procedentes de los ECA UNITI-1 y UNITI-2 (Feagan

⁴ Grado de recomendación según consenso del comité: i) Fuerte: se requirió una votación a favor del $\geq 75\%$ de los participantes (Recomendamos), o ii) Condicional: $< 75\%$ de los votos a favor (Sugerimos).

et al. 2016). El estudio CERTIFI es un ECA de fase II que evaluó varias dosis de ustekinumab como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con EC de moderada a severa que fallaron a inhibidores del TNF-alfa (Sandborn et al. 2012).

Análisis

Si bien se describe una evaluación de la evidencia mediante el enfoque GRADE, las recomendaciones presentadas en esta guía y el grado de recomendación fueron determinadas por mayoría de votos y no en función de la calidad de la evidencia. Por otro lado, aunque los autores de la guía señalan que fue factible que un tratamiento se recomiende fuertemente a pesar de tener evidencia de baja calidad, esto no se observó para las recomendaciones de interés para el presente dictamen.

La GPC describe una búsqueda sistemática de la literatura, detalla criterios de selección de los estudios, se presenta la relación entre las recomendaciones y la evidencia de base, describe la metodología para el desarrollo de los acuerdos y decisiones del grupo de consenso (tomando en cuenta la participación de personas o grupos profesionales relevantes) y consideran los beneficios, riesgos o efectos colaterales de las recomendaciones. Sin embargo, no presenta una revisión por pares externos previa a su publicación (sólo fue divulgada entre los miembros de la CAG a través de un acceso electrónico exclusivo para los miembros), lo cual aumenta el riesgo de sesgo y reduce su calidad dada la falta de verificación de la información, evaluación de la viabilidad y aplicabilidad de la guía por parte de un grupo independiente o pares externos a la institución.

Los fondos para la realización de la GPC provinieron de varias industrias, entre ellas Janssen (fabricante de ustekinumab); sin embargo, se señaló que estas no participaron en ningún aspecto del desarrollo de la guía. Por otro lado, 11 de los 25 elaboradores de la guía reportaron tener conflictos de interés con la empresa productora de ustekinumab, ya sea como parte de la junta asesora, consultante, apoyo educativo, presentador oral o beneficiario de fondos de investigación. Esto introduce riesgo de sesgo en las recomendaciones; las cuales favorecerían a la empresa productora de ustekinumab. Por lo tanto, dado los conflictos de interés, las recomendaciones deben tomarse con precaución.

British Society of Gastroenterology (BSG) – “Consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults” 2019 (Lamb et al. 2019)

Esta GPC fue desarrollada por la British Society of Gastroenterology para el monitoreo y manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el adulto. Se utilizó la metodología de GRADE para la calificación, evaluación y desarrollo de las

recomendaciones; la cual fue realizada por dos evaluadores de manera independientes. Los autores utilizaron el sistema GRADE para la valoración del nivel de evidencia y grado de recomendación. En ese contexto, la calidad de la evidencia se calificó como “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja” y la fuerza de la recomendación como “fuerte” o “débil”. La información se obtuvo a partir de una búsqueda en MEDLINE y Embase. No se incorporaron límites de fechas o diseños de estudio a fin de incluir la mayor cantidad de evidencia posible. La literatura se actualizó hasta junio de 2019.

Recomendaciones

Recomendación 47: Se debe utilizar ustekinumab para la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC; tanto en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del TNF-alfa como en aquellos con falla al tratamiento con inhibidores del TNF-alfa (recomendación: fuerte, nivel de evidencia: alta, acuerdo: 97.7 %).

La evidencia de base consistió en la publicación de Feagan et al. 2016, que incluye a 3 ECA fase III (UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI), y 6 estudios observacionales. Con respecto a la publicación de Feagan et al., los ECA UNITI-1 y UNITI-2 evaluaron ustekinumab como tratamiento de inducción en pacientes con EC de moderada a severa. El ECA UNITI-1 evaluó a pacientes con EC activa de moderada a severa con falla o intolerancia a inhibidores del TNF-alfa, la cual incluye a la población de interés del presente dictamen (pacientes con EC activa moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa). El ECA IM-UNITI es un ECA de fase III, que evaluó el mantenimiento con ustekinumab en pacientes con EC que respondieron a la terapia de inducción en los ECA UNITI-1 y UNITI-2. Respecto a los estudios observacionales, estos evaluaron retrospectivamente el efecto de ustekinumab en pacientes con EC refractarios a inhibidores del TNF-alfa; no obstante, tres de ellos evaluaron dosis de inducción diferentes a la recomendada en la etiqueta aprobada por la FDA (Khorrami et al. 2016; Kopylov et al. 2014; Wils et al. 2016); uno evaluó aumentos de dosis de mantenimiento con ustekinumab como tratamiento de uso compasivo (Greenup, Rosenfeld, y Bressler 2017), uno evaluó otras dosis de ustekinumab por vía subcutánea para simular la dosis de inducción intravenosa (aprobada por FDA) (Harris et al. 2016) y otro estudio incluyó pacientes que recibieron dosis de inducción según etiqueta y otras dosis (Ma et al. 2017).

Análisis

Con referencia a la metodología, esta GPC realizó una búsqueda sistemática de la evidencia (la cual fue realizada por pares), detalló claramente los criterios de selección de la evidencia, la fuerza y limitaciones del cuerpo de la evidencia, la relación entre la recomendación y la evidencia de base, se consideraron los beneficios efectos colaterales y

riesgos en la formulación de las recomendaciones, se sometió el manuscrito final a revisión por pares externos y describió el proceso de actualización de la guía.



Por otra parte, en cuanto al conflicto de interés, 19 de los 82 autores reportaron tener vínculos con la empresa Janssen, comercializadora de ustekinumab (financiamientos, asesoría, vínculo laboral o de representación). La GPC señala que, para la toma de decisiones de cada recomendación, aquellos que manifestaron algún tipo de conflicto de interés se abstuvieron de votar. No obstante, la tabla de abstenciones (tabla 3 del material suplementario de esta GPC) muestra que, para la recomendación de interés del presente dictamen, hubo 44 votantes y solo una abstención. Es posible que aquellos que tuvieron conflicto de interés con ustekinumab no hayan participado de la votación; sin embargo, no describen quienes fueron los 44 votantes. Al igual que en las GPC anteriores, el conflicto de interés podría introducir sesgo, generando recomendaciones que favorezcan el uso de la tecnología producida por la compañía farmacéutica. Por lo tanto, la recomendación y la evidencia que la sustenta deben ser valoradas con atención, considerando que los estudios observacionales que formaron parte de la evidencia de soporte para las recomendaciones, evaluaron dosis de inducción y/o mantenimiento con ustekinumab diferentes a las descritas en la etiqueta aprobada por la FDA.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Ustekinumab for moderately to severely active Crohn’s disease after previous treatment TA456” 2017 (NICE 2017)

Esta ETS fue desarrollada por el National Institute for Health and Care Excellence, para la evaluación del uso de ustekinumab en pacientes con EC activa de moderada a severa que presentaron falla, recaída o intolerancia a la terapia convencional o a la terapia con un inhibidor del TNF-alfa. Para la elaboración de la presente ETS se contó con un grupo encargado de la revisión de la evidencia (ERG) y se invitó a que la empresa Janssen, comercializadora de ustekinumab, presente su informe de modelo de costo-efectividad. Todo lo presentado por el ERG y la empresa farmacéutica fue evaluado por el comité encargado de la ETS.



Recomendación

Luego de evaluar la evidencia, el comité encargado de la ETS optó por recomendar ustekinumab como opción terapéutica para tratar a pacientes adultos con EC activa de moderada a severa que presentaron falla, recaída o intolerancia a la terapia convencional o a la terapia con un inhibidor del TNF-alfa o tienen contraindicaciones médicas para tales

terapias. También señala que se debe administrar ustekinumab hasta que el tratamiento falle (incluida la necesidad de cirugía) o hasta 12 meses después del inicio del tratamiento, lo que sea más corto. Luego, se debe reevaluar al paciente.

Asimismo, recomienda que la elección del tratamiento debe hacerse de forma individual; tomando en cuenta la opinión del paciente y el médico tratante, así como las ventajas y desventajas de los tratamientos disponibles. Además, si es adecuado más de un tratamiento, se debe elegir el de menor costo (considerando costos de administración y precio por dosis).

Con respecto a la eficacia, el ERG presentó el estudio publicado por Feagan et al. (Feagan et al. 2016) el cual incluye a 3 ECA de fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de ustekinumab como terapia de inducción (UNITI-1 y UNITI-2) y de mantenimiento (IM-UNITI), comparado con placebo. Para los expertos clínicos, la valoración de la eficacia es mejor a través de una medición objetiva (como la evaluación endoscópica de la ulceración) que el CDAI. No obstante, el comité estuvo de acuerdo con que el uso del CDAI fue aceptable dado su uso histórico en la evaluación de la respuesta a otros tratamientos biológicos en la EC. Así, el comité concluyó que los resultados de los estudios de inducción sugieren que ustekinumab se asocia con tasas más altas de remisión (CDAI <150) y respuesta clínica (reducción del valor inicial en la puntuación CDAI de 100 puntos o más), en comparación con placebo.

Con respecto al análisis de costo efectividad, la industria responsable de la comercialización de ustekinumab presentó ante el comité un modelo económico de la fase de inducción con ustekinumab, el cual fue revisado por el ERG. El comité se enfocó en la evaluación de ustekinumab, versus terapias biológicas similares, dado el contexto de esta ETS. El comité describió que a pesar de que el modelo económico no caracterizaba completamente la naturaleza crónica y recurrente de la EC (no consideró el uso de múltiples terapias biológicas, la necesidad de una cirugía adicional y la calidad de vida), concluyó que la estructura del modelo económico presentado por la empresa Janssen era aceptable.

Se manifestaron controversias entre lo presentado por la empresa farmacéutica, el ERG y el comité en relación al análisis de costo. La compañía manifestó que ustekinumab era superior a otros tratamientos biológicos similares, es decir menor costo y mayores años de vida ajustados por la calidad "Quality Adjusted Life Years" (QALY). Esto fue debatido por el ERG y notado por el comité, quien observó que solo había pequeñas diferencias en las estimaciones de QALY entre las diferentes terapias biológicas. Esto resultó en inestabilidad en los resultados de rentabilidad presentados y se sugirió elaborar un análisis de minimización de costos. El comité consideró que pueden estar disponibles diferentes precios en el National Health Service (NHS) para diferentes tratamientos biológicos y que el costo total de los tratamientos debe tenerse en cuenta al momento de decidir cuál usar



en la práctica clínica. Finalmente, el comité basó su decisión de aprobar el uso de ustekinumab, en función del acuerdo de costos, firmado entre la industria y la unidad de medicamentos comerciales de su sistema de salud; los cuales fueron descuentos (con respecto al precio de lista de ustekinumab) relevantes para el NHS.



Por otra parte, el comité discutió otros aspectos sobre ustekinumab relacionados a la frecuencia y vía de administración. El comité resaltó que ustekinumab ofrecía una dosificación menos frecuente y por vía subcutánea para la fase de mantenimiento, a diferencia de otros biológicos que son administrados por vía endovenosa. Estos dos aspectos fueron importantes para el comité y señaló que pueden tener un impacto positivo en la reducción de la carga administrativa de ustekinumab y la minimización de la interrupción de la vida diaria y las actividades laborales de los pacientes.

Scottish Medicines Consortium (SMC) – “Ustekinumab 130 mg concentrate for solution for infusion and 90 mg solution for injection (Stelara®) SMC No. (1250/17)” (SMC 2017)

Esta ETS desarrollada por SMC presenta la evaluación de ustekinumab como tratamiento para pacientes adultos con EC activa de moderada a severa con falla, recaída o intolerancia a la terapia convencional o un inhibidor del TNF-alfa, o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias. Las recomendaciones brindadas por la SMC consideraron las necesidades de los pacientes y opinión de los expertos clínicos y se aplican al sistema de salud de Escocia.



Recomendaciones

Luego de evaluar la evidencia, el comité encargado optó por recomendar el uso de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a severa con falla, recaída o intolerancia a la terapia convencional o un inhibidor del TNF-alfa, o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias. Asimismo, enfatiza que dicha recomendación aplica siempre y cuando la compañía brinde de manera continua el esquema de acceso al paciente propuesto que mejora la costo-efectividad del fármaco o de un precio de lista equivalente o inferior al acordado.

En relación con la eficacia, el comité de SMC consideró los resultados de los ECA UNITI-1 y UNITI-2 (fase de inducción) y el ECA IM-UNITI (fase de mantenimiento). EL ECA UNITI-1 mostró evidencia que respalda el uso de ustekinumab en pacientes que fallaron a inhibidores del TNF-alfa. Con respecto a este estudio, el comité consideró los resultados de respuesta clínica a las 6 (34 % vs. 21 %, $p < 0.01$) y 8 semanas (38 % vs. 20 %, $p < 0.001$) y remisión a las 8 semanas (21 % vs. 7.3 %, $p < 0.001$) de aquellos que recibieron ustekinumab



6 mg/kg peso comparado con el grupo placebo, respectivamente. También consideraron los resultados de UNITI-2 e IM-UNITI, y resaltaron diferencias estadísticamente significativas reportadas a favor de ustekinumab, comparado con placebo, en términos de remisión y respuesta clínica a las 8 y 44 semanas, respectivamente. Así, el comité concluyó que los resultados de los estudios sugieren que ustekinumab se asocia a tasas más altas de remisión (CDAI <150) y respuesta clínica (reducción del valor inicial en la puntuación CDAI de 100 puntos o más), en comparación con placebo.

Sobre la seguridad de ustekinumab, el comité evaluó los resultados de EA reportados en los tres ECA. El comité indicó que en UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI ocurrieron similares proporciones de EA y EA serios entre los grupos que recibieron ustekinumab y placebo. Los EA serios ocurrieron en el 7.2 % del grupo que recibió ustekinumab 6 mg/kg peso y en el 6.1 % del grupo que recibió placebo del ECA UNITI-1; en el 2.9 % del grupo ustekinumab y en el 5.8 % del grupo placebo del ECA UNITI-2; y en el 12 % del grupo ustekinumab (cada 12 semanas), en el 9.9 % del grupo ustekinumab (cada 8 semanas) y en el 15 % del grupo placebo del ECA IM-UNITI. Además, resaltaron que no hubo muertes ni casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

En referencia a la costo-efectividad, la empresa farmacéutica presentó un análisis de costos para evaluar la rentabilidad de ustekinumab en dos grupos de pacientes: aquellos con falla o intolerancia a la terapia convencional y aquellos con falla o intolerancia a inhibidores del TNF-alfa. Respecto a este último grupo, se comparó el uso de ustekinumab con un anticuerpo anti integrina y un inhibidor del TNF-alfa y se estimó el costo del tratamiento a un año. Los datos para respaldar la eficacia comparativa entre ustekinumab y los otros dos medicamentos se obtuvieron de un metaanálisis en red (comparaciones indirectas). Además, la empresa farmacéutica presentó un modelo económico considerando un esquema de acceso al paciente (minimización de costos) para ustekinumab. Luego de evaluar las estimaciones, el comité señaló que el uso de ustekinumab era adecuado para su sistema de salud. Adicionalmente, el comité consideró incluir en el modelo, el costo de uno de los medicamentos comparadores bajo un esquema de acceso al paciente. De esta forma, la rentabilidad de ustekinumab fue menor; no obstante, el SMC resaltó que no pudo presentar dichos resultados debido a acuerdos de confidencialidad.

Es importante comentar que el comité de SMC describió algunas limitaciones del análisis de costo-efectividad; por ejemplo, la falta de datos directos que respaldaran la eficacia comparativa entre ustekinumab y otros biológicos, y que el horizonte temporal utilizado fue relativamente corto ya que, según los expertos clínicos, los pacientes pueden permanecer en tratamiento durante años.

Finalmente, el comité consideró que el análisis de minimización de costos presentado por la empresa farmacéutica fue lo suficientemente sólido y rentable para el sistema de salud



de Escocia. El comité aclaró que, debido a la confidencialidad acordada con la empresa farmacéutica, no pudo presentar el valor de reducción de costos del esquema de acceso al paciente para ustekinumab, pero presentaron los datos del análisis de costo-efectividad sin dicho esquema. De esta forma, la recomendación de uso de ustekinumab estuvo condicionada a un esquema de acceso al paciente (minimización de costos) que hace que ustekinumab sea costo-efectivo para el sistema de salud de Escocia.



Cabe destacar que, para el SMC un aspecto relevante para la decisión fue la vía de administración de ustekinumab. El comité señaló que es beneficioso para el paciente y los costos de atención, que el mantenimiento de la remisión con ustekinumab sea a través de la vía subcutánea frente a los otros biológicos empleados como comparadores disponibles que se administran por vía intravenosa. De este modo, el comité resaltó que ustekinumab podría administrarse ambulatoriamente mientras sus comparadores debían administrarse en un ambiente hospitalario, esto haría que ustekinumab genere menores costos de administración.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “Ustekinumab (Stelara — Janssen Inc.) Indication: Crohn’s disease” (CADTH 2017)

La presente ETS desarrollada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health a través de su comité, el Canadian Drug Expert Committee (CDEC), evaluó el uso de ustekinumab en pacientes adultos con EC activa de moderada a severa que presentaron falla, recaída o intolerancia a inmunomoduladores o a uno o más inhibidores del TNF-alfa, o han tenido una respuesta inadecuada, intolerancia o dependencia demostrada a los corticosteroides. Las recomendaciones brindadas a través de esta ETS sirven como guía para proceder al reembolso económico de los gastos realizados por el tratamiento que recibe un paciente a través del sistema de salud canadiense.

Conclusiones

Luego de evaluar la evidencia, el comité del CDEC optó por aprobar el reembolso de ustekinumab para los pacientes adultos con EC activa de moderada a severa que presentaron falla, recaída o intolerancia a inmunomoduladores o a uno o más inhibidores del TNF-alfa o han tenido una respuesta inadecuada, intolerancia o dependencia demostrada a los corticosteroides. Dicha recomendación queda condicionada al cumplimiento de lo siguiente: i) el costo del tratamiento con ustekinumab no debe exceder el costo del plan de medicamentos de la opción de tratamiento biológico alternativo menos costoso, ii) los pacientes tratados con ustekinumab deben estar bajo el cuidado de un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la EC, y iii) el



tratamiento con ustekinumab debe suspenderse si los pacientes no logran una respuesta clínica dentro de las ocho semanas posteriores a la terapia de inducción.

Con relación a la eficacia clínica, el comité analizó la evidencia procedente de tres ECA de fase III, dos de ellos evaluaron la fase de inducción (UNITI-1 y UNITI-2) y uno la fase de mantenimiento (IM-UNITI) con ustekinumab. Los ECA UNITI-1 y UNITI-2 evaluaron la inducción de la remisión con ustekinumab en dos poblaciones diferentes. El ECA UNITI-1 evaluó a pacientes con EC activa moderada a severa con falla a inhibidores del TNF-alfa y el ECA UNITI-2 evaluó a pacientes con falla a la terapia convencional. Por su parte el ECA IM-UNITI evaluó el mantenimiento de la remisión en pacientes respondedores a la fase de inducción procedentes de los ECA UNITI-1 y UNITI-2.

El comité resaltó que en los ECA UNITI-1 y UNITI-2, la proporción de pacientes que logró la remisión a la octava semana ocurrió en el grupo que recibió ustekinumab (6 mg/kg peso), comparado con el grupo que recibió placebo. Asimismo, para la fase de mantenimiento, la proporción de pacientes que logró la remisión y también la remisión sin corticoesteroides a las 44 semanas fue mayor en el grupo que recibió ustekinumab, en comparación con el grupo que recibió placebo. De esta forma, el CDEC concluye que la evidencia muestra un beneficio a favor de ustekinumab, en términos de remisión en la fase de inducción y mantenimiento, en comparación con placebo.

La curación de la mucosa (valoración endoscópica) y la calidad de vida también fueron considerados desenlaces de eficacia por el comité de CADTH. El comité evaluó la curación de la mucosa, en función de los resultados disponibles para un subgrupo de pacientes procedentes de los ECA UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI (n=252). El comité evaluó de manera agrupada los resultados de los pacientes procedentes de los ECA UNITI-1 y UNITI-2. Así, la proporción de pacientes que lograron curación de la mucosa en la semana 8 fue 9 % de aquellos que recibieron ustekinumab y 4.1 % de aquellos que recibieron placebo (p=0.141). Además, indicaron que no se pudo determinar la eficacia del mantenimiento con ustekinumab para los resultados endoscópicos, debido principalmente al tamaño de muestra (n=70). Cabe mencionar que los resultados de la evaluación endoscópica proceden de un sub estudio, al que se invitó a los participantes de los ECA UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. Por consiguiente, se tuvo información endoscópica solo de aquellos pacientes que aceptaron participar en este sub estudio. Con dicha información, se realizaron varios sub análisis, los cuales fueron publicados posteriormente por Rutgeerts et al. (Rutgeerts et al. 2018).

Respecto a la calidad de vida, el comité evaluó los resultados sobre calidad de vida de los tres ECA presentados. La calidad de vida se evaluó con dos cuestionarios: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (puntaje total) y 36-item Short Form Health Survey (SF-36) (componente físico y componente mental). El comité observó diferencias

estadísticamente significativas a favor de ustekinumab, en comparación con placebo. Sin embargo, indicaron que la importancia clínica de estas diferencias no estaba clara. Cabe mencionar que en el documento de la ETS de CADTH no se mostraron los resultados del desenlace calidad de vida.

En relación a la seguridad, el comité indicó que la proporción de EA o EA serios reportados en los tres ECA fueron similares entre ustekinumab y placebo. Resaltaron que la nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior parecieron ser más frecuentes con el tratamiento con ustekinumab, en comparación con el placebo. Por otro lado, observaron mayor proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a un EA en quienes recibieron placebo, en comparación con ustekinumab; principalmente debido a eventos relacionados con el aparato digestivo, incluido el empeoramiento de la EC.

Sobre la costo-efectividad, la empresa farmacéutica presentó el análisis de costo-efectividad a CADTH considerando dos poblaciones objetivo: a) pacientes con EC activa moderada a severa que presentaron falla a la terapia convencional y b) pacientes que presentaron falla a la terapia con inhibidores del TNF-alfa. Este análisis de costos comparó ustekinumab frente a otros biológicos y la terapia convencional (que incluye corticosteroides e inmunomoduladores). El análisis se realizó considerando una dosis de inducción con ustekinumab de 6 mg/kg peso y dosis de mantenimiento de 90 mg cada 8 semanas y cada 12 semanas en un horizonte temporal de 25 años.

El comité identificó dos principales limitaciones en el análisis presentado por la empresa farmacéutica. En primer lugar, el análisis se basó en comparaciones indirectas; por lo que no se puede establecer una conclusión definitiva sobre la eficacia comparativa de ustekinumab frente a otros biológicos para la fase inducción. En segundo lugar, la proyección del tratamiento a 25 años no consideró la disminución esperada del efecto de ustekinumab, aunque no se detalló que aspecto debió incluirse en la estimación para evaluar dicha disminución esperada. Así, el comité realizó nuevos cálculos (excluyendo evidencia del mundo real para la fase de mantenimiento) y señaló que para los pacientes con falla a inhibidores del TNF-alfa, ustekinumab sería más rentable que otras terapias biológicas. Sin embargo, aclaró que esto no es concluyente puesto que existe incertidumbre sobre la eficacia comparativa (evidencia directa) entre ustekinumab y otros biológicos.



iii. Ensayos clínicos

Feagan et al., 2016 – “Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease” (Feagan et al. 2016)

ECA N.º: UNITI-1(NCT01369329), UNITI-2(NCT01369342), IM-UNITI (NCT01369355)

Esta publicación reporta los resultados de tres ECA: UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. Los estudios UNITI-1 y UNITI-2 evaluaron las fases de inducción y el estudio IM-UNITI la fase de mantenimiento de la terapia con ustekinumab en pacientes con EC activa de moderada a severa.

Dada la pregunta PICO del presente dictamen, la descripción se centrará en los resultados del ECA UNITI-1 porque es el único ECA que evalúa el uso de ustekinumab en pacientes con EC activa de moderada a severa con falla (99 % de los participantes) o intolerancia a la terapia con inhibidores del TNF-alfa. Cabe precisar, que dichos pacientes habían recibido (≥ 3 semanas previas al inicio del estudio) o estaban recibiendo, en dosis estables, medicamentos de la terapia convencional al inicio del estudio⁵. Por esta razón, la población evaluada en UNITI-1, incluye a la población de interés del presente dictamen (pacientes adultos con EC activa moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa).

Los otros ECA (UNITI-2 e IM-UNITI) fueron excluidos del dictamen porque evaluaron una población diferente a la de la pregunta PICO de interés. El ECA UNITI-2 fue excluido porque solo evaluó pacientes que no responden a la terapia convencional (inmunomoduladores y/o corticoesteroides). El ECA IM-UNITI, si bien evaluó la fase de mantenimiento con ustekinumab, fue excluido porque incluyó a pacientes respondedores (a ustekinumab y placebo) procedentes de los ECA UNITI-1 y UNITI-2, cuyas poblaciones son distintas. Además, IM-UNITI presenta resultados exploratorios de subgrupos considerando la procedencia de los pacientes (UNITI-1 y UNITI-2); sin embargo, estos resultados agrupan a los pacientes que recibieron dos dosis diferentes de ustekinumab (6 mg/kg peso y 130 mg). Por ello, el ECA IM-UNITI no presenta evidencia que permita responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

UNITI-1 (NCT01369329)

El estudio UNITI-1 es un ECA de fase III, doble ciego, placebo controlado, aleatorizado, multicéntrico, financiado por Janssen, empresa fabricante de ustekinumab, que evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab como terapia de inducción en pacientes con EC activa

⁵ Este aspecto “estar recibiendo medicamentos de la terapia convencional al inicio del estudio”, fue considerado en UNITI-2 como un criterio para determinar falla al tratamiento convencional.

de moderada a severa con falla o intolerancia a inhibidores del TNF-alfa. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en relación 1:1:1 a los grupos: ustekinumab 130 mg, ustekinumab 6 mg/kg peso (indicación de etiqueta) y placebo, respectivamente.



Se incluyeron pacientes adultos de 18 años a más, de ambos sexos, con EC de al menos 3 meses de duración, grado moderado a severo (CDAI de 220 a 450 puntos), con falla o intolerancia a inhibidores del TNF-alfa. Se permitió el tratamiento concomitante con corticoesteroides orales o inmunosupresores (azatioprina, 6-MP o metotrexato) si los pacientes habían recibido (≥ 3 semanas previas al inicio del estudio) o estaban recibiendo dichos medicamentos en dosis estables. Se excluyeron a los pacientes con complicaciones de la EC (estenosis, síndrome de intestino corto o sospecha de absceso), a aquellos con necesidad de intervención quirúrgica y a aquellos que habían recibido corticoesteroide intravenoso dentro de las 3 semanas previas al inicio del estudio.

En relación a los desenlaces de relevancia para el presente dictamen, el estudio evaluó la incidencia de remisión clínica (CDAI <150 puntos) a la semana 8 (desenlace secundario). Los autores del estudio señalaron que los resultados de remisión clínica a las 8 semanas de seguimiento se ajustaron por multiplicidad, aunque no indicaron a través de que metodología. No se evaluó la curación de la mucosa o la mortalidad. En relación a la calidad de vida, los autores mencionaron que, si bien evaluaron este desenlace, los resultados no serían presentados en esta publicación. Asimismo, se reportó la incidencia de EA.



Resultados

De los 741 pacientes incluidos, el 99.1 % correspondió a pacientes que fallaron a uno o más inhibidores del TNF-alfa (infliximab, adalimumab o certolizumab). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 1:1:1 en tres diferentes grupos: ustekinumab 130 mg (n=245), ustekinumab 6 mg/kg peso (n=249) y grupo placebo (n=247). El seguimiento fue de 8 semanas.

Remisión clínica

Las tasas de remisión clínica en la semana 8, fueron mayores en los pacientes que recibieron ustekinumab 6 mg/kg peso (20.9 %) y ustekinumab 130 mg (15.9 %), en comparación con el grupo placebo (7.3 %), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$ y $p = 0.003$, respectivamente). Adicionalmente a lo establecido en el protocolo, los investigadores presentaron resultados de remisión clínica a la semana 3 y 6. A las semanas 3 y 6 también se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención (6 mg/kg peso y ustekinumab 130 mg), comparados con placebo ($p = 0.005$, $p = 0.05$ [semana 3] y $p = 0.002$, $p = 0.01$ [semana 6], respectivamente). Estos resultados fueron ajustados por multiplicidad, según reportaron los autores, pero no se brindó detalle de la metodología utilizada u otra aclaración.



Seguridad

Con respecto a los EA, se evaluó la incidencia y tipo de EA. Las tasas de EA de cualquier grado en los grupos de pacientes tratados con ustekinumab 6 mg/kg peso, ustekinumab 130 mg y placebo fueron 65.9 %, 64.6 % y 64.9 %, respectivamente. Los EA más frecuentemente reportados para los tres grupos fueron: dolor abdominal, náuseas, artralgias, fatiga, dolor de cabeza, e infecciones como nasofaringitis. Asimismo, se reportaron EA serios⁶ e infecciones serias en el 4.9 % y 2.8 % del grupo que recibió ustekinumab 130 mg, en el 7.2 % y 1.2 % del grupo que recibió ustekinumab 6 mg/kg peso, y en el 6.1 % y 1.2 % del grupo que recibió placebo, respectivamente.

Análisis

En este ECA se observó un balance adecuado entre los grupos de tratamiento con respecto a las características clínicas basales. No se identificaron potenciales causas de pérdida de ciego (de participantes y los investigadores). Por estos aspectos existe bajo riesgo de sesgo de selección y de detección.

A pesar del corto tiempo de seguimiento se observaron sujetos que discontinuaron el estudio antes de las 8 semanas, así se observa (en el reporte del material suplementario Figura S1) un porcentaje ligeramente mayor de pacientes que discontinuaron el estudio para el grupo que recibió ustekinumab 6 mg/kg peso 9/249 (3.6 %) que para los grupos ustekinumab 130 mg 7/245 (2.9 %) y placebo 7/247 (2.8 %). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.623^7$ y $p=0.988^8$, respectivamente). Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención a tratar⁹.

Por otra parte, se menciona que los resultados de la remisión se ajustaron por multiplicidad, aunque no se especifica el método utilizado. En ese sentido el equipo técnico del IETSI ajustó el valor de p por el método de Bonferroni (valor de p ajustado: $0.05/6 = 0.008$), y se observó que los valores de p obtenidos en los resultados de remisión a las 8 semanas siguen siendo estadísticamente significativos; mientras que los resultados obtenidos a la semana 3 y 6 dejaron de ser estadísticamente significativos. Por lo cual, si bien el desenlace

⁶«Evento adverso serio» Un evento adverso que resulta en la muerte, pone en peligro la vida, requiere hospitalización como paciente hospitalizado o extiende una estadía hospitalaria actual, resulta en una incapacidad continua o significativa o interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida, o causa una anomalía congénita o un defecto de nacimiento. Los eventos médicos que no provocan la muerte, que no ponen en peligro la vida o que no requieren hospitalización pueden considerarse eventos adversos graves si ponen al participante en peligro o requieren intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los resultados enumerados anteriormente (FDA 2020).

⁷ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 9 240 \ 7 240, row chi2*

⁸ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 7 238 \ 7 240, row chi2*

⁹ Intención de tratar: El principio de «intención de tratar» es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos ingresados al estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente, aunque no hayan cumplido con el protocolo (HTAi-INAHTA 2021).

principal, según lo establecido en el protocolo (remisión a las 8 semanas), sigue siendo estadísticamente significativo luego del ajuste por multiplicidad, la inclusión de resultados no establecidos en el protocolo (remisión a la semana 3 y 6) podrían generar erróneamente mayor robustez al desenlace de remisión, más aún si estos no consideran el ajuste por multiplicidad.

Es importante mencionar el potencial conflicto de interés. Debido a que la empresa Janssen, fabricante de ustekinumab, financió el ensayo clínico y tanto el investigador principal como el equipo de trabajo presentaron vínculos laborales con esta empresa bajo los cargos de consultores o investigadores clínicos, existe la posibilidad de aumentar el riesgo de sesgo a favor del fármaco (Lundh et al. 2018). Todo ello debe tenerse presente al momento de interpretar los resultados dado que puede influir en la calidad de los datos siendo un punto de inflexión a tener en cuenta.

Sands et al., 2018 – “The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients with Moderate to Severe Crohn’s Disease” (Sands et al. 2018)

Esta es una publicación que presenta los resultados de la evaluación de la calidad de vida de los ECA UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. Se analizaron los resultados obtenidos durante el desarrollo de los ECA, manteniendo los grupos originales, es decir, según fueron asignados aleatoriamente.

La calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) se evaluó utilizando dos instrumentos: el puntaje total del cuestionario IBDQ y los componentes físico y mental del cuestionario SF-36. Las mediciones se realizaron en las semanas 0 y 8 de iniciado el tratamiento de inducción con ustekinumab. El IBDQ es un cuestionario de 32 ítems que comprende cuatro dominios: síntomas intestinales, síntomas sistémicos, función emocional y función social. El IBDQ es la “medida específica para una enfermedad inflamatoria intestinal” más utilizada para evaluar la CVRS en pacientes con EC (Irvine et al. 1994). Los autores señalaron que el IBDQ es más sensible que el SF-36 a los cambios clínicamente significativos en el estado de salud y, por lo tanto, puede usarse para detectar diferencias relativamente pequeñas en los efectos del tratamiento en subgrupos de enfermedades específicas o regímenes de tratamiento farmacológico.

Los puntajes del IBDQ y del SF-36 se utilizaron para crear el desenlace “mejoría clínica”. La mejoría clínica se definió como un aumento de ≥ 16 puntos en la puntuación IBDQ y ≥ 5 puntos en las puntuaciones SF-36 de cada componente (mental y físico). Asimismo, los autores establecieron que los pacientes con una puntuación de IBDQ ≥ 170 puntos estaban en remisión clínica. Finalmente, la normalización de IBDQ fue definida como una puntuación

≥ 210 puntos y la normalización de SF-36 (de cada componente) se definió como puntuaciones ≥ 50 puntos.

A continuación, se describirán los resultados para el ECA UNITI-1 dado que es aquel que incluye a la población de interés para el presente dictamen (pacientes con EC moderada a severa con falla o intolerancia a la terapia con inhibidores del TNF-alfa).

Resultados

Los resultados del puntaje promedio y desviación estándar (DE) del IBDQ para UNITI-1 mostraron que, a nivel basal fueron similares entre los grupos de tratamiento 118.2 (DE: 26.64), 119.5 (DE: 29.47) y 120.0 (DE: 29.27) para los grupos ustekinumab 6 mg/kg peso, ustekinumab 130 mg y placebo, respectivamente. En la semana 8 el cambio de las puntuaciones promedios de IBDQ con respecto al basal fueron significativamente mayores ($p < 0.001$ y $p < 0.05$) en aquellos que recibieron ustekinumab 6 mg/kg peso (Δ 22.1) y ustekinumab 130 mg (Δ 18.1) comparados con placebo (Δ 11.9).

En referencia a la proporción de pacientes que alcanzaron puntuaciones en el IBDQ relevantes, se observaron diferencias significativas en el incremento ≥ 16 puntos en el IBDQ (mejoría clínica) a favor de ustekinumab. La proporción que logró la mejoría clínica en aquellos que recibieron ustekinumab 6 mg/kg peso (54.8 %) y ustekinumab 130 mg (46.9 %) fue mayor, comparado con placebo (36.5 %), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$ y $p = 0.019$, respectivamente). Por otro lado, la proporción de pacientes que alcanzó puntajes del IBDQ ≥ 210 puntos (normalización), fue pequeña en cada grupo evaluado (1.6 % para ustekinumab 6 mg/kg peso, 1.6 % para ustekinumab 130 mg y 0.4 % para placebo) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dichas proporciones ($p = 0.190^{10}$ y $p = 0.182^{11}$, respectivamente). Por otra parte, no se presentaron las proporciones de pacientes que alcanzaron ≥ 170 puntos en IBDQ (remisión clínica).

Los resultados de los puntajes de SF-36 mostraron que, a nivel basal fueron similares entre los grupos ustekinumab y placebo. Para el componente mental, en la semana 8 el cambio promedio del puntaje desde el inicio hasta la semana 8 fue mayor y estadísticamente significativo en el grupo que recibió ustekinumab 6 m/kg peso (Δ 4.9), comparado con placebo (Δ 2.2) ($p = 0.006$), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ustekinumab 130mg (Δ 3.3) comparado con placebo ($p = 0.192^{12}$). Para el componente físico, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ustekinumab 6

¹⁰ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 4 244 \ 1 239, row chi2*

¹¹ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 4 239 \ 1 239, row chi2*

¹² Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *ttesti 231 3.3 9.41 223 2.2 8.47*

mg/kg peso (Δ 3.6) o ustekinumab 130 mg (Δ 3.2) versus placebo (Δ 2.6) a la semana 8 ($p=0.108^{13}$ y $p=0.323^{14}$, respectivamente).

En relación al incremento de ≥ 5 puntos en el SF-36 (mejoría clínica), la proporción que alcanzó la mejoría clínica para el componente mental en el grupo que recibió ustekinumab 6 mg/kg peso fue mayor (42.4 %) que en aquellos que recibieron placebo (30.0 %), con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.007$). Sin embargo, no se observó diferencia ($p=0.268^{15}$) entre la proporción que alcanzó la mejoría clínica para el componente físico en aquellos que recibieron ustekinumab 6 mg/kg peso (34.9 %) frente al grupo placebo (30 %). En los pacientes que recibieron ustekinumab 130 mg, la proporción que logró la mejoría clínica para el componente mental (36.4 %) o físico (33.3 %) no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.153^{16}$, $p=0.452^{17}$, respectivamente) con respecto al grupo placebo (30 %).

En relación al incremento de ≥ 50 puntos en el SF-36 (normalización), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron ustekinumab 6 mg/kg peso (9.9 %) o 130 mg (12.3 %) con respecto al grupo placebo (8.3 %) para el componente físico ($p=0.567^{18}$, $p=0.176^{19}$, respectivamente). Del mismo modo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron ustekinumab 6 mg/kg peso (19.3 %) o 130 mg (18.7 %) con respecto al grupo placebo (15.4 %) para el componente mental ($p=0.294^{20}$, $p=0.377^{21}$, respectivamente). Cabe precisar que no se presentaron los valores de p que no fueron estadísticamente significativos, por lo que en estos casos el valor p fue calculado por el equipo técnico del IETSI.

Análisis

Respecto a los resultados con IBDQ, la diferencia en la mejoría clínica a favor de ustekinumab sugiere un efecto favorable de ustekinumab en la calidad de vida; sin embargo, no se reportaron los resultados de remisión clínica y pocos pacientes alcanzaron la normalización. Estudios previos reportaron que el cambio de ≥ 16 puntos en el IBDQ representa una mejoría clínicamente relevante en los pacientes con EC (Gregor et al. 1997; Irvine 1999; Irvine et al. 1994). La CADTH también considera este cambio como una

¹³ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *ttesti 232 3.6 6.75 223 2.6 6.50*

¹⁴ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *ttesti 231 3.2 6.43 223 2.6 6.50*

¹⁵ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 81 151 \ 67 156, row chi2*

¹⁶ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 84 147 \ 67 156, row chi2*

¹⁷ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 77 154 \ 67 156, row chi2*

¹⁸ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 22 200 \ 18 198, row chi2*

¹⁹ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 27 193 \ 18 198, row chi2*

²⁰ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 41 171 \ 30 165, row chi2*

²¹ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 38 165 \ 30 165, row chi2*



diferencia mínima clínicamente importante (CADTH 2016). En este sentido, los hallazgos reportados sugieren un efecto favorable en un desenlace importante desde la perspectiva del paciente como es la calidad de vida con el uso de ustekinumab. Por otro lado, no se mostró la proporción de pacientes que logró puntuaciones de IBDQ ≥ 170 , considerado como remisión clínica (desenlace definido como parte del estudio); por tal motivo sin esta información no se podría determinar el efecto de ustekinumab en la calidad de vida definida como remisión. Además, aunque sí se presentaron los resultados para normalización (≥ 210 puntos en IBDQ), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones que alcanzaron la normalización en los grupos que recibieron ustekinumab comparados con el grupo placebo ($p=0.183^{22}$ [ustekinumab 6mg/kg peso] y $p=0.176^{23}$ [ustekinumab 130 mg]) y estos porcentajes fueron bajos. De esta forma, los resultados sugieren que durante la fase de inducción el uso de ustekinumab tendría un efecto únicamente en la calidad de vida definido como mejoría clínica, pero se desconoce el efecto en la remisión de los puntajes IBDQ y no se logra la normalización de los mismos. Considerando que la fase de inducción dura 8 semanas, sería relevante determinar si este efecto se mantiene en el tiempo, a través de estudios con un mayor tiempo de seguimiento.



La definiciones de mejoría clínica y normalización en función de las puntuaciones del SF-36 se basaron en estudios que evaluaron pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias en general (Kosinski et al. 2000; Samsa et al. 1999); y solo se observó diferencia estadísticamente significativa para el componente mental con este instrumento. No está determinado si estos puntos de corte que definen la mejoría clínica y la normalización representan o no los cambios esperados para pacientes con EC, y por lo tanto existe incertidumbre respecto a las diferencias encontradas en UNITI-1. Por otro lado, en UNITI-1 solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el componente mental y no para el componente físico. A ello se suma, lo descrito por la EMA que define a la remisión clínica (basado en los síntomas físicos) como un desenlace relevante para los pacientes con EC, por lo que encontrar diferencias en la calidad de vida solo a nivel mental y no a nivel físico, indica que ustekinumab no ofrecería el efecto relevante esperado.



En términos generales, los resultados presentados por este estudio muestran una posible mejoría en la calidad de vida (definido como mejoría clínica), los cuales deberían ser confirmados con estudios de alta calidad metodológica.

²² Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 4 244 \ 1 243, row chi2*

²³ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: *tabi 4 239 \ 1 243, row chi2*

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa. Los desenlaces de interés fueron: remisión clínica (CDAI <150 puntos), curación de la mucosa, mortalidad, calidad de vida y EA. Tomando en cuenta que los pacientes con EC suelen recibir primero la terapia convencional cuando la enfermedad es de grado leve, y luego reciben inhibidores del TNF-alfa cuando la enfermedad progresa a grado de moderado a severo, se consideró incluir documentos que brinden recomendaciones o evalúen a pacientes con falla a inhibidores del TNF-alfa como aquellos que incluyen a la población de la pregunta PICO de interés (pacientes sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa).

Dada la baja prevalencia de la EC, la proporción de pacientes con EC activa de moderada a severa y que fallaron a la terapia convencional y a inhibidores del TNF-alfa sería aún menor. Como se ha descrito en la sección de aspectos generales, la frecuencia de casos es baja y varía dependiendo de la zona geográfica y la raza (Gajendran et al. 2018; Aniwan, Park, y Loftus 2017). En EsSalud, se han reportado solo 55 casos en quince años en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (Paredes Méndez et al. 2020) y 15 casos en veinte años en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Bendaño y Frisancho 2010). Por tal motivo, la población objetivo del presente dictamen tiene características bastante particulares y es de bajo número.

La búsqueda sistemática de la literatura hasta marzo de 2021 identificó tres GPC desarrolladas por la ACG (Lichtenstein et al. 2018), la CAG (Panaccione et al. 2019) y la BSG (Lamb et al. 2019); tres ETS desarrolladas por el NICE (NICE 2017), el SMC (SMC 2017) y la CADTH (CADTH 2017); y un ECA (UNITI-1) presentado en la publicación de Feagan et al. (Feagan et al. 2016) y los resultados de la calidad de vida presentados en la publicación de Sands et al. (Sands et al. 2018).

Las tres GPC incluidas recomendaron ustekinumab como tratamiento para la fase inducción y fase de mantenimiento de la remisión en pacientes con EC activa de moderada a severa que no responden a la terapia convencional (específicamente corticoides, tiopurinas o metotrexato [ACG, CAG]) o a inhibidores del TNF-alfa (las tres GPC). Respecto al tratamiento de inducción, las tres guías recomendaron ustekinumab (grado de recomendación: fuerte); y en cuanto al mantenimiento de la remisión, la guía de la CAG y la BSG recomendaron ustekinumab (grado de recomendación: fuerte) y la guía de la ACG lo recomendó de manera condicional. Todas las guías evaluaron los ECA UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI para sustentar sus recomendaciones; de los cuales solo el ECA UNITI-1

evaluó a la población de interés del presente dictamen. Adicionalmente, incluyeron estudios de fase II (guía de CAG [Panaccione et al., 2019]) y observacionales (guía de BSG [Lamb et al., 2019]). Las guías valoraron a los ECA UNITI-1 y UNITI-2 (ambos para la fase de inducción) como evidencia de alto nivel; en tanto que IM-UNITI (fase de mantenimiento) como evidencia de moderado nivel. Se debe precisar que, si bien las recomendaciones indican que, luego de la inducción, se debe mantener la remisión con ustekinumab, el estudio IM-UNITI como evidencia de base para el mantenimiento de la remisión evaluó de manera agrupada a dos poblaciones diferentes procedentes de UNITI-1 y UNITI-2 y realizó análisis exploratorios agrupando pacientes que reciben dos dosis diferentes de ustekinumab. Por lo que, dentro de las recomendaciones planteadas, solamente la recomendación de uso de ustekinumab se sostiene en evidencia que evalúa a la población de interés del presente dictamen.

Con respecto a las ETS de NICE, la SMC y la CADTH, las tres recomendaron el uso de ustekinumab en pacientes con EC activa de moderada a severa que presentaron falla, recaída o intolerancia a la terapia convencional (en el caso de la CADTH a inmunomoduladores y corticoides) o a inhibidores del TNF-alfa; basándose en el efecto clínico (remisión basada en el CDAI) y en un acuerdo de reducción en el precio del medicamento. Es importante mencionar que, en el contexto de evaluación de las tres ETS, los comparadores disponibles fueron otros tratamientos biológicos similares. De esta forma, las tres ETS aprobaron el uso de ustekinumab en pacientes con EC (que incluyen a la población de interés del presente dictamen), siendo así una alternativa más a las ya disponibles en sus contextos de decisión. Sin embargo, en el contexto de EsSalud, que se enmarca en un escenario de vacío terapéutico, es necesario evaluar alternativas para la población de la pregunta PICO. Si bien las ETS recomiendan el uso de ustekinumab para las fases de inducción y mantenimiento, solo la fase de inducción estaría sostenida en evidencia de interés para la pregunta PICO, tal como se describe a continuación.

En relación a la eficacia clínica, las tres ETS concluyeron que ustekinumab fue superior a placebo en términos de remisión clínica (CDAI <150). La evidencia evaluada por las ETS fueron tres ECA: UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. Se debe precisar que de los tres ECA, solo uno incluyó a la población de interés para el presente dictamen y evaluó solo la fase de inducción con ustekinumab (UNITI-1). Los otros dos ECA (UNITI-2 e IM-UNITI) evaluaron la inducción y mantenimiento con ustekinumab, pero en una población distinta a la de interés. Por ello, las recomendaciones emitidas, específicamente, para la fase de inducción, son de relevancia para el presente dictamen, dado que se sostienen en evidencia que evalúa a la población de la pregunta PICO de interés.

Los comités a cargo de la elaboración de cada una de las ETS estuvieron de acuerdo con que estos resultados representaban un beneficio clínico al alcanzar la remisión clínica para el paciente con EC y cuya evaluación se basó en el CDAI. Sin embargo, el comité de NICE





señaló que es preferible la evaluación endoscópica de la mucosa a los resultados del CDAI por ser más objetiva, pero finalmente aceptó su utilización debido a su uso histórico en ensayos clínicos y en la práctica clínica. Al respecto, la EMA, a través de un documento publicado en el 2018 donde emite recomendaciones para el desarrollo de ensayos clínicos que evalúan medicamentos para el tratamiento de la EC, considera que la remisión sintomática es un desenlace primario para los pacientes con EC, el cual debe ser evaluado por instrumentos PRO validados para dicho fin; y considera la medición del CDAI como un desenlace secundario. Además, señala que la información de síntomas clínicos del CDAI (mediciones derivadas del CDAI: PRO2 y PRO3) podría ser apropiada para evaluar la remisión sintomática hasta el desarrollo instrumentos PRO debidamente validados (EMA 2018). En este sentido, si bien estas ETS consideraron los resultados de remisión clínica medidos a través del CDAI, se debe considerar que lo recomendado por la EMA fue emitido posteriormente al desarrollo de las ETS; y hasta antes de esta recomendación, el CDAI fue utilizado y aceptado como una de las principales medidas de desenlace en ensayos clínicos de la EC.



Respecto a la seguridad, las tres ETS concluyeron que ustekinumab presentó un perfil de seguridad similar al placebo. Los comités de estas ETS señalaron que no observaron diferencias significativas en la incidencia de EA (todos los grados) o EA serios con respecto al placebo. La ETS del SMC hizo énfasis en que no se observaron casos de síndrome de leucoencefalopatía reversible en los tres ECA evaluados. Cabe precisar que hasta la fecha de elaboración de la ETS del SMC (2016), se había informado un caso de leucoencefalopatía reversible posterior en un paciente con psoriasis que recibió ustekinumab dentro de un ECA (Gratton et al. 2011). Posteriormente, se publicaron dos reportes de casos de encefalopatía reversible posterior que recibieron ustekinumab (uno en un pacientes con psoriasis y otro en un paciente con EC) (Dickson y Menter 2017; Mishra y Seril 2018). Al respecto, la leucoencefalopatía reversible se considera un síndrome multifactorial, cuya génesis y fisiopatología aún no están establecidas (Khan et al. 2020). La mayoría de los casos no son fatales, si se tratan a tiempo, y los pacientes se recuperan en dos o tres semanas (Torres et al. 2017). En los tres casos publicados se controló con la suspensión del medicamento (Dickson y Menter 2017; Gratton et al. 2011; JanssenMD 2021; Mishra y Seril 2018).



Sobre la costo-efectividad, para el NICE, el SMC y el CADTH, fue necesario una reducción en el precio de ustekinumab que hiciera más costo-efectivo su uso, en comparación con los costos de otros biológicos disponibles. Es de notar que, en el contexto de decisión para las tres ETS, se contaba con otros fármacos biológicos, por lo que, a pesar de tener ya una alternativa disponible, aprobada y con acuerdos de reducción costos (bajo un esquema de acceso al paciente), las tres agencias optaron por aprobar el uso de ustekinumab. Además de la eficacia, seguridad y costo-efectividad, los comités del NICE y SMC valoraron otros aspectos para su decisión, como la vía de administración y frecuencia de dosis de



ustekinumab. Para el NICE y el SMC fue importante que la administración de ustekinumab para el mantenimiento de la remisión sea por vía subcutánea y con menor frecuencia de administración, a diferencia de otros biológicos que se administran por vía intravenosa y mayor número de dosis. Señalaron que esto representaba un aspecto positivo para el paciente, debido a una menor interrupción de sus actividades diarias y laborales, y para los costos de administración. Esto último, porque ustekinumab podría administrarse ambulatoriamente mientras sus comparadores debían administrarse en un ambiente hospitalario. Además, resaltaron que es probable que esto no se haya visto reflejado en el análisis de costo-efectividad. Cabe resaltar que el beneficio de la administración por vía subcutánea de ustekinumab solo es aplicable para la fase de mantenimiento porque la administración de ustekinumab para la fase de inducción es solo por vía endovenosa.



En referencia al estudio UNITI-1, este ECA fue el único de los tres ensayos clínicos presentados por la publicación de Feagan et al. que evaluó a la población de interés del presente dictamen (Feagan et al. 2016), y formó parte de la evidencia que respalda las recomendaciones de las guías y ETS descritas previamente. La publicación de Feagan et al., presenta tres ECA: UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI, siendo el primero de ellos el único que evaluó a pacientes que no responden a la terapia con inhibidores del TNF-alfa. En cuanto al ECA IM-UNITI, que evaluó la fase de mantenimiento con ustekinumab, incluyó a pacientes procedentes de UNITI-1 y UNITI-2 y reporta resultados mediante un análisis exploratorio que agrupa a aquellos que recibieron dos dosis diferentes de ustekinumab (130 mg y 6 mg/kg peso). En ese sentido, solo se dispone de evidencia que evalúa a la población de interés durante la fase de inducción con ustekinumab; por lo tanto, las recomendaciones emitidas por las guías y ETS para la población de interés estarían sostenidas en evidencia específicamente para la fase de inducción.



UNITI-1 es un ECA de fase III que evaluó ustekinumab 130 mg y ustekinumab 6 mg/kg peso²⁴ comparado con placebo durante 8 semanas de seguimiento. Los resultados mostraron un beneficio a favor de ustekinumab, comparado con placebo, en términos de remisión clínica, la cual fue evaluada a través del uso del CDAI. Esto muestra un resultado positivo para el uso de ustekinumab, aunque deben considerarse algunas características del instrumento utilizado (CDAI), las cuales se comentarán más adelante. En relación a la seguridad, ustekinumab tuvo un perfil de seguridad similar al del placebo. Las proporciones de EA totales, EA serios e infecciones serias fueron similares entre los grupos que recibieron ustekinumab (ambas dosis) y placebo. La proporción de EA serios fue menor al 8 % en cada grupo evaluado, y estuvieron relacionados principalmente a dolor abdominal, náuseas, artralgias, fatiga, dolor de cabeza, e infecciones serias. Así, se observó un perfil de seguridad adecuado. De este modo, el uso de ustekinumab como tratamiento de

²⁴ La concentración ustekinumab de 6 mg/kg peso, es la concentración recomendada en las etiquetas aprobadas por EMA y FDA (EMA, 2021; FDA, 2018).

inducción no representaría un riesgo para la seguridad de la población de interés del presente dictamen.



Respecto al uso del CDAI como instrumento para medir la remisión, el CDAI ha sido utilizado por varias décadas en ensayos clínicos y es aceptada en la práctica clínica para la evaluación de la actividad de la enfermedad en los pacientes con EC. El CDAI es una medida compuesta que incorpora síntomas, signos y parámetros de laboratorio simples (Best et al. 1976). Ha sido desarrollado hace más de 40 años y su valor de corte para la remisión clínica (<150 puntos) se estableció desde su desarrollo (Best et al. 1976). Si bien este instrumento no ha sido validado, es aceptado por los especialistas clínicos y utilizado con frecuencia en ensayos clínicos para la EC como medida de desenlace principal (Catt et al. 2019). Debido a la complejidad de la EC en aspectos clínicos, bioquímicos, endoscópicos, patológicos, entre otros; y con manifestaciones ampliamente heterogéneas, la actividad de la EC se evalúa a través de varias medidas de resultados e instrumentos de medición distintos (Gajendran et al. 2018), dentro de los cuales se encuentra el CDAI. Esta heterogeneidad en los resultados e instrumentos de medición refleja la necesidad de una estandarización en la forma de evaluar la actividad de la EC (Catt et al. 2019). Por lo que, aun no se ha definido una única forma de evaluar los resultados en ensayos clínicos para la EC.



La FDA, desde el 2015 y la EMA desde el 2018 recomiendan que la remisión clínica, desenlace principal en los ensayos clínicos para la EC, se evalúe a través de instrumentos PRO, aunque señalan que la información de síntomas clínicos del CDAI puede ser útil. Dado que el CDAI incluye dos tipos de medidas en la construcción del índice, los datos informados por los pacientes (síntomas) y los reportados por el clínico (evaluación clínica y resultados de laboratorio), la FDA ha propuesto usar en mayor medida desenlaces más objetivos en los ensayos clínicos (Lamb et al. 2019; Lichtenstein et al. 2018). La FDA propone evaluar los resultados clínicos informados por los pacientes a través de herramientas llamadas PRO, las cuales siguen los lineamientos propuestos por esta entidad; y adicionalmente, utilizar las medidas objetivas de la enfermedad como los hallazgos endoscópicos (FDA 2015). Sin embargo, según se muestra en el portal web de la FDA, el instrumento PRO para la EC está, actualmente, en proceso de desarrollo y validación y se espera que los nuevos estudios puedan incorporar estos instrumentos luego de su validación (FDA 2021b).



Por su parte la EMA en el 2018 emitió una guía para el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la EC, en la que recomienda el desarrollo y la validación de los instrumentos PRO para evaluar la remisión clínica (desenlace primario en ensayos clínicos en EC). La EMA describe que dicho instrumento debería incluir los síntomas clínicamente importantes de la EC (p. ej. dolor abdominal y frecuencia de deposiciones blandas); y también ser validado rigurosamente. Asimismo, señala que hasta que se desarrolle un PRO

validado, los resultados informados por el paciente derivados del CDAI (información de síntomas) pueden ser apropiados. Por otra parte, la EMA considera al CDAI como un desenlace secundario (EMA 2018). De esta manera, tomando en cuenta las recomendaciones de ambas agencias reguladoras, la evaluación del CDAI (información de síntomas o como desenlaces secundarios) podría ser útil para evaluar los tratamientos contra la EC. Además, debe tomarse en cuenta que la FDA y la EMA emitieron estas recomendaciones posteriormente al desarrollo del ECA UNITI-1 (incluido en el presente dictamen y utilizados por las GPC y ETS evaluadas en el presente dictamen), que aún no se cuentan con PRO validados para la EC y que el CDAI es considerado por la EMA un desenlace secundario a evaluar. Así, se espera que, en futuros ensayos clínicos para la EC, se cuente con los PRO validados y puedan ser utilizados en estudios que evalúen medicamentos contra la EC.

Sobre la evaluación endoscópica, un estudio posterior al ECA UNITI-1 presentó los resultados endoscópicos de un subgrupo de pacientes procedentes de los ECA UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI (Rutgeerts et al. 2018). Este sub estudio evaluó endoscópicamente solo a aquellos pacientes que habían aceptado participar, además de UNITI-1, de este sub estudio. Los investigadores evaluaron de manera agrupada aquellos procedentes de UNITI-1 y UNITI-2; y mediante un subanálisis evaluaron a aquellos procedentes de UNITI-1, pero agruparon a aquellos que recibieron dos dosis diferentes de ustekinumab (130 mg y 6 mg/kg peso). Por estos motivos la información presentada por Rutgeerts et al. no permite responder a la pregunta PICO del presente dictamen, por lo que no fue incluida como parte del cuerpo de la evidencia.

Posterior a la publicación de Feagan et al. (Feagan et al. 2016) y al término de los estudios UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI, se publicaron los resultados de la calidad de vida obtenidos en estos ECA (Sands et al. 2018). En relación a UNITI-1, la calidad de vida se midió a través de dos instrumentos: IBDQ y SF-36, en la semana 0 y 8 de seguimiento. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de ustekinumab en la mejora de los puntajes de IBDQ (incremento de ≥ 16 puntos) y SF-36 componente mental (incremento de ≥ 5 puntos) considerados por los autores como mejoría clínica. Sin embargo, no se reportó la proporción de pacientes que alcanzó la remisión (≥ 170 puntos) con IBDQ, por lo que, sin esta información no se podría determinar el efecto de ustekinumab en la calidad de vida definida como remisión. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la normalización de los puntajes de calidad de vida medidos con ambos instrumentos.

Tomando en cuenta que los valores de normalización de la calidad de vida se establecieron a partir de pacientes sanos (Hlavaty et al., 2006; Irvine et al., 1994) y que la EC es una enfermedad que genera cambios histológicos progresivos, destructivos y crónicos a nivel de la mucosa intestinal (Lichtenstein et al. 2018; Roda et al. 2020), es de esperar que los



pacientes con EC no logren alcanzar puntajes de normalización en la calidad de vida. Por otra parte, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa para el componente mental y no para el componente físico con el SF-36. Según la EMA, la remisión clínica (basado en los síntomas físicos) es un desenlace relevante para los pacientes con EC (EMA 2018), por lo que encontrar diferencias en los puntajes de calidad de vida solo a nivel mental y no a nivel físico, podría representar que ustekinumab no ofrecería un beneficio adicional en la calidad de vida según los resultados de SF-36. Los resultados sobre la calidad de vida evaluados en el ECA UNITI-1 y presentados en un publicación posterior (Sands et al. 2018) sugieren una posible mejoría en la calidad de vida; no obstante, estos resultados deberían ser confirmados con nuevos estudios de alta calidad metodológica.

En EsSalud, los pacientes con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa, no cuentan con otra alternativa de tratamiento para la inducción y mantenimiento de la remisión, es decir, la población de objetivo del presente dictamen se encuentra en un escenario de vacío terapéutico. Por tal motivo, estos pacientes recibirían solo la mejor terapia de soporte, que consiste en brindar algunos de los medicamentos ya utilizados en la terapia convencional, tales como los glucocorticoides. Los glucocorticoides se utilizan a corto plazo debido a su asociación con muchos efectos secundarios a largo plazo (Hashash y Rgueiro M. 2021). No obstante, no se logra tener una respuesta efectiva que lleve a la remisión clínica sostenida esperada, y trae consigo el riesgo de desarrollar reacciones adversas (Benchimol et al. 2008).

De manera general, los EA relacionados a los glucocorticoides comprenden la exacerbación, diseminación o reactivación de infecciones graves y/o latentes, eventos cardiovasculares (tromboembolismo venoso, hipertensión), supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, fracturas, problemas oculares como cataratas y glaucomas, entre otros (FDA [Internet], 2020a; UpToDate [Internet], 2020d). Por ello, los glucocorticoides se utilizan en etapas iniciales de la EC o para el control de situaciones clínicas agudas, por periodos de tiempos cortos (UpToDate [Internet] 2020). Adicionalmente, se puede considerar brindar reposo intestinal con nutrición parenteral o incluso una resección quirúrgica en casos graves; sin embargo, esto solo es paliativo (Hashash y Rgueiro M. 2021). Por lo tanto, es importante tomar en cuenta que incluso la terapia de soporte podría representar un riesgo para la seguridad del paciente, sumado a las propias complicaciones de la EC a consecuencia del empeoramiento por la falta de opciones de tratamiento.

Los pacientes con EC activa de moderada a severa y sin un control de la enfermedad pueden agravar su condición presentando complicaciones, que incrementan los costos de atención y son potencialmente mortales. La gravedad de la EC se determina por la presencia de complicaciones como úlceras profundas, enfermedad perianal, segmentos largos de afectación de intestino delgado y/o grueso, manifestaciones extraintestinales, entre otros (Hashash y Rgueiro M. 2021). Varias de estas complicaciones podrían ser





tratadas con intervenciones quirúrgicas, que en muchas ocasiones son de emergencia o como última instancia; además, no garantizan la resolución completa de la complicación y no evitan la recurrencia (Lopez et al. 2014); así por ejemplo se reporta que hasta el 70 % de pacientes con EC presentan recurrencia endoscópica luego de la cirugía (Di Sario et al. 2017), o en los casos con EC ileon terminal hasta el 90 % presentan recurrencia luego de la cirugía (Gajendran et al. 2018). El manejo quirúrgico de estas complicaciones presentan unas considerable tasas de morbilidad (32%) y mortalidad (6%) para diversos tipos de intervenciones (Takeshi Takahashi 2005); y es considerada, junto con la hospitalización, marcador de la gravedad de la EC (Bernstein et al. 2012). Además de ello, son tratamientos costosos dado que requieren de infraestructura especializada (centros quirúrgicos y equipamiento médico), personal altamente capacitado y prolongada estancia hospitalaria para el paciente (Bernstein et al. 2012); asimismo, es probable que los pacientes sean intervenidos varias veces debido a la recurrencia. Incluso si se opta por un procedimiento quirúrgico más sofisticado (p. ej. cirugía por etapas en lugar de anastomosis primaria) que brinden menores tasas de recurrencia, este presenta mayores costos de hospitalización (15 811.1 dólares americanos \pm 1 697.1 vs. 8 345.3 dólares americanos \pm 919.5; $p < 0,01$) y retraso del alta (Liu et al. 2020). Por estas razones, inducir la remisión en el paciente es importante para evitar que la enfermedad progrese o se agrave. En este sentido, en pacientes con EC que no tienen otra alternativa de tratamiento (vacío terapéutico) como son los pacientes de la población de interés del presente dictamen, la opción de un tratamiento como ustekinumab que muestra un resultado positivo en la inducción de la remisión a través del CDAI, con un perfil de seguridad similar al placebo y con un posible beneficio adicional en la calidad de vida, sería beneficioso.



De este modo, considerando que: *i*) la EC es una enfermedad infrecuente, por lo tanto la población de interés del dictamen (pacientes con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa) sería muy pequeña, *ii*) en EsSalud, estos pacientes no cuentan con alguna alternativa de tratamiento (vacío terapéutico), *iii*) la administración prolongada de la mejor terapia de soporte basada en glucocorticoides podría generar importantes EA; y la resección quirúrgica puede aumentar la morbilidad y mortalidad de los pacientes; *iv*) el único ECA que incluyó a la población de interés (UNITI-1), evaluó solamente la fase de inducción con ustekinumab. Sus resultados mostraron un beneficio a favor de ustekinumab en términos de remisión clínica (CDAI < 150 puntos) y un perfil de seguridad similar a placebo; *v*) además, los resultados a favor de ustekinumab en el UNITI-1 sobre la calidad de vida para los puntajes del IBDQ y SF-36 para el componente mental (ambos puntajes definidos como mejoría clínica) representan un posible beneficio adicional; dado que no se han establecido que estos puntos de corte permitan determinar con certeza el beneficio clínico para estos pacientes; *vi*) las tres GPC recomendaron ustekinumab para las fases de inducción y mantenimiento de la remisión; no obstante, solo la recomendación de uso de ustekinumab para la fase de inducción se sustenta en evidencia específica para la población de interés (UNITI-1); y *vii*) empleando

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CROHN ACTIVA DE
MODERADA A SEVERA Y FALLA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO CONVENCIONAL E INHIBIDORES DEL TNF-ALFA



los mismos ECA incluidos en las guías, las tres ETS recomiendan ustekinumab para ambas fases de tratamiento y condicionaron su uso a un descuento acordado sobre el precio del medicamento; podemos concluir que ustekinumab puede ser usado como una alternativa para el tratamiento para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa.



VI. CONCLUSIONES

- La EC es una enfermedad poco frecuente, por lo tanto, el número de pacientes con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa (población de interés para el presente dictamen) sería aún menor.
- En el presente dictamen se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa.
- Se identificaron tres GPC desarrolladas por la ACG, la CAG y la BSG; tres ETS desarrolladas por el NICE, el SMC y la CADTH; y un ECA (UNITI-1) presentado en la publicación de Feagan et al. y los resultados de la calidad de vida presentados en la publicación de Sands et al.
- Las tres GPC recomendaron el uso de ustekinumab como tratamiento de inducción y mantenimiento para los pacientes adultos con EC activa de moderada a severa que fallaron a la terapia convencional o inhibidores del TNF-alfa. Sus recomendaciones se sustentaron en tres ECA: UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. No obstante, solo UNITI-1 (fase de inducción) proporciona evidencia específica para la población de interés del presente dictamen.
- Las tres ETS optaron por recomendar ustekinumab para los pacientes con EC que presentaron falla, recaída o intolerancia a la terapia convencional o a inhibidores del TNF-alfa. Basados en los tres ECA: UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI, concluyeron que ustekinumab ofrecía un beneficio en la remisión clínica y tenía un perfil de seguridad adecuado; pero, las decisiones finales se dieron en función de los acuerdos de reducción de costos.
- El ECA UNITI-1, que incluyó a la población de interés del presente dictamen, solo evaluó la fase de inducción con ustekinumab. Se encontró una mayor tasa de remisión clínica (CDAI < 150 puntos) y un perfil de seguridad similar al placebo. Una publicación posterior de UNITI-1 mostró los resultados a favor de ustekinumab en el UNITI-1 sobre la calidad de vida para los puntajes del IBDQ y SF-36 para el componente mental (ambos puntajes definidos como mejoría clínica) representan un posible beneficio adicional; dado que no se han establecido que estos puntos de corte permitan determinar con certeza el beneficio clínico para estos pacientes.





- En EsSalud, la población de interés no cuenta con alguna alternativa de tratamiento para el control de la enfermedad (vacío terapéutico), por lo tanto, solo recibirían la mejor terapia de soporte (p. ej. con glucocorticoides), que pone en riesgo la seguridad de los pacientes por la elevada incidencia de EA. Asimismo, en caso de optar por la resección quirúrgica como tratamiento paliativo o de emergencia se incrementaría la morbilidad y pondría en riesgo la seguridad de los pacientes.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de ustekinumab como tratamiento de inducción para los pacientes con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.
- Asimismo, debido a la escasez de evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de ustekinumab en la fase de mantenimiento, el IETSI no aprueba el uso de ustekinumab como tratamiento de mantenimiento para los pacientes adultos con EC activa de moderada a severa y falla al tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con ustekinumab 6 mg/kg como inducción de la remisión. También se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-016. Finalmente, se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto las reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Aniwan, Satimai, Sang Hyoung Park, y Edward V. Loftus. 2017. «Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease». *Gastroenterology Clinics of North America* 46 (3): 463-80. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.003>.

Benchimol, Eric I, Cynthia H Seow, A Hillary Steinhart, y Anne Marie Griffiths. 2008. «Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006792.pub2>.

Bendaño, Teófilo, y Oscar Frisancho. 2010. «Perfil clínico y evolutivo de la enfermedad de Crohn en el Hospital Rebagliati (Lima-Perú)». *Revista de Gastroenterología del Perú* 30 (1): 17-24.

Bernstein, Charles N., Edward V. Loftus, Siew C. Ng, Peter L. Lakatos, Bjorn Moun, y Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). 2012. «Hospitalisations and Surgery in Crohn's Disease». *Gut* 61 (4): 622-29. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301397>.

Best, W. R., J. M. Bectel, J. W. Singleton, y F. Kern. 1976. «Development of a Crohn's Disease Activity Index. National Cooperative Crohn's Disease Study». *Gastroenterology* 70 (3): 439-44.



CADTH. 2016. *Ottawa (ON): Canadian Agency for Drug and Technologies in Health; 2016 Dec. Appendix 5, Validity of Outcome Measures. Fecha de acceso: 10 de junio 2021. Entyvio (Vedolizumab) [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424360/>.

CADTH.. 2017. «Ustekinumab (Stelara — Janssen Inc.) Indication: Crohn's disease». https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501_complete_Stelara_Mar-23-17.pdf.

Card, Tim, Richard Hubbard, y Richard F. A. Logan. 2003. «Mortality in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study». *Gastroenterology* 125 (6): 1583-90. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.029>.

Catt, Heather, Dyfrig Hughes, Jamie J. Kirkham, y Keith Bodger. 2019. «Systematic Review: Outcomes and Adverse Events from Randomised Trials in Crohn's Disease». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 49 (8): 978. <https://doi.org/10.1111/apt.15174>.



Davies, Sarah C, Tran M Nguyen, Claire E Parker, John K MacDonald, Vipul Jairath, y Reena Khanna. 2019. «Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012804.pub2>.

Di Sario, Antonio, Paola Sassaroli, Luigi Daretti, Giulia Annulli, Laura Schiada, Giorgia Falcioni, Emanuele Bendia, Simone Antuono, y Antonio Benedetti. 2017. «Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment». *Current Pharmaceutical Biotechnology* 18 (12): 979-88. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180216152805>.

Dickson, Lauren, y Alan Menter. 2017. «Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) in a Psoriasis Patient Treated With Ustekinumab». *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 16 (2): 177-79.

DIGEMID. 2021a. «Ficha técnica del medicamento: STELARA A® 130mg/26mL (5 mg/mL) Ustekinumab, concentrado para solución para perfusión vía intravenosa.» PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es.

DIGEMID. 2021b. «Ficha técnica del medicamento: STELARA A® Ustekinumab, solución inyectable vía subcutánea (STELARA®45 mg/0.5 ml y STELARA® 90mg/1mL).» PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Sep 19_V2.0+D_es.

EMA. 2018. «Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. 28 June 2018. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)». https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf.

EMA. 2021a. «Stelara (Ustekinumab).» Text. European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>.

EMA. 2021b. «Ustekinumab (STELARA) 130 mg concentrado para solución para perfusión. Etiqueta aprobada, 2021». 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf.

EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

FDA. 2015. «Transcript of the March 30-31, 2015 Gastroenterology Regulatory Endpoints and the Advancement of Therapeutics (GREAT) III Workshop on Inflammatory Bowel Disease, Day 1.» Regulations.gov. 2015. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2015-N-0001-0050>.

FDA. 2018. «Ustekinumab STELARA®. Etiqueta aprobada por la FDA». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125261s1471bl.pdf.

FDA. 2020. «What Is a Serious Adverse Event?» FDA. FDA. 9 de septiembre de 2020. <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>.

FDA. 2021a. «STELARA (ustekinumab) Injection. Approval Date: 09/23/2016». 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761044Orig1s000TOC.cf.

FDA, Center for Drug Evaluation and. 2021b. «Clinical Outcome Assessments (COA) Qualification Program Submissions». FDA. FDA. 4 de septiembre de 2021. <https://www.fda.gov/drugs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program/clinical-outcome-assessments-coa-qualification-program-submissions>.

Feagan et al. 2016. «Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. - PubMed - NCBI». 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959607>.

Gajendran, Mahesh, Priyadarshini Loganathan, Anthony P. Catinella, y Jana G. Hashash. 2018. «A Comprehensive Review and Update on Crohn's Disease». *Disease-a-Month: DM* 64 (2): 20-57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.

Gratton, David, Philippe Szapary, Kavitha Goyal, Steven Fakharzadeh, Véronique Germain, y Philippe Satiel. 2011. «Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient





Treated with Ustekinumab: Case Report and Review of the Literature». *Archives of Dermatology* 147 (10): 1197-1202. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.161>.

Greenup, Astrid-Jane, Greg Rosenfeld, y Brian Bressler. 2017. «Ustekinumab Use in Crohn's Disease: A Canadian Tertiary Care Centre Experience». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 52 (12): 1354-59. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1373847>.

Gregor, J. C., J. W. McDonald, N. Klar, R. Wall, K. Atkinson, B. Lamba, y B. G. Feagan. 1997. «An Evaluation of Utility Measurement in Crohn's Disease». *Inflammatory Bowel Diseases* 3 (4): 265-76.

Guyatt, Gordon H., Andrew D. Oxman, Gunn E. Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, Holger J. Schünemann, y GRADE Working Group. 2008. «GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 336 (7650): 924-26. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

Harris et al. 2016. «Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. - PubMed - NCBI». 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752468>.

Hashash, Jana G., y Rgueiro M. 2021. «Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease.» En UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 25 de mayo de 2021). 2021. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?search=enfermedad%20de%20crohn&source=search_result&selectedTitle=1~150&u sage_type=default&display_rank=1.



Irvine, E. J. 1999. «Development and Subsequent Refinement of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Quality-of-Life Instrument for Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 28 (4): S23-27. <https://doi.org/10.1097/00005176-199904001-00003>.

Irvine, E. J., B. Feagan, J. Rochon, A. Archambault, R. N. Fedorak, A. Groll, D. Kinnear, F. Saibil, y J. W. McDonald. 1994. «Quality of Life: A Valid and Reliable Measure of Therapeutic Efficacy in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group». *Gastroenterology* 106 (2): 287-96. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90585-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90585-1).



JanssenMD. 2021. «STELARA - Occurrence of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)». Text. JanssenMD® Professional Information Resource. 5 de febrero de 2021. <https://www.janssenmd.com/stelara/safety/rpls/stelara-occurrence-of-posterior-reversible-encephalopathy-syndrome-pres>.

Kairos. 2021. «Precios de "STELARA" (Lab. JANSSEN CILAG) - Kairos Web Argentina. Fecha de consulta: 04 de julio de 2021.» 2021. <https://ar.kairosweb.com/precio/>.

Kawalec, Paweł, Paweł Moćko, Iwona Malinowska-Lipien, y Tomasz Brzostek. 2017. «Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Induction Therapy of TNF- α -Refractory Crohn's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Comparative Effectiveness Research* 6 (7): 601-12. <https://doi.org/10.2217/ce-2017-0022>.

Khan, Iram R., Vivek Pai, Pravin Mundada, Yih Yian Sitoh, y Bela Purohit. 2020. «Detecting the Uncommon Imaging Manifestations of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Adults: A Comprehensive Illustrated Guide for the Trainee Radiologist». *Current Problems in Diagnostic Radiology*, noviembre. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.11.002>.

Khanna, Reena, Jan C. Preiss, John K. MacDonald, y Antje Timmer. 2015. «Anti-IL-12/23p40 Antibodies for Induction of Remission in Crohn's Disease». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 5 (mayo): CD007572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007572.pub2>.

Khorrami, Sam, Daniel Ginard, Ignacio Marín-Jiménez, María Chaparro, Mónica Sierra, Mariam Aguas, Beatriz Sicilia, et al. 2016. «Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-Label Cohort». *Inflammatory Bowel Diseases* 22 (7): 1662-69. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842>.

Kopylov, U., W. Afif, A. Cohen, A. Bitton, G. Wild, T. Bessissow, J. Wyse, T. Al-Taweel, A. Szilagyi, y E. Seidman. 2014. «Subcutaneous Ustekinumab for the Treatment of Anti-TNF Resistant Crohn's Disease--the McGill Experience». *Journal of Crohn's & Colitis* 8 (11): 1516-22. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.005>.

Kosinski, M., S. Z. Zhao, S. Dedhiya, J. T. Osterhaus, y J. E. Ware. 2000. «Determining Minimally Important Changes in Generic and Disease-Specific Health-Related Quality of Life Questionnaires in Clinical Trials of Rheumatoid Arthritis». *Arthritis and Rheumatism* 43 (7): 1478-87. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M).

Lamb, Christopher Andrew, Nicholas A. Kennedy, Tim Raine, Philip Anthony Hendy, Philip J. Smith, Jimmy K. Limdi, Bu'Hussain Hayee, et al. 2019. «British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults». *Gut*, septiembre. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.

Lichtenstein, Gary R., Edward V. Loftus, Kim L. Isaacs, Miguel D. Regueiro, Lauren B. Gerson, y Bruce E. Sands. 2018. «ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults». *American Journal of Gastroenterology* 113 (4): 481. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>.

Liu, Rui Qing, Dong Guo, Shuai Hua Qiao, Yi Yin, Zhen Guo, Jian Feng Gong, Yi Li, y Wei Ming Zhu. 2020. «Comparison of Primary Anastomosis and Staged Surgery in Emergency Treatment of Complicated Crohn's Disease». *Journal of Digestive Diseases* 21 (12): 724-34. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12949>.

Lopez, Joanna, Gauree G. Konijeti, Deanna D. Nguyen, Jenny Sauk, Vijay Yajnik, y Ashwin N. Ananthakrishnan. 2014. «Natural History of Crohn's Disease Following Total Colectomy and End Ileostomy». *Inflammatory Bowel Diseases* 20 (7): 1236-41. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000072>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2018. «Industry Sponsorship and Research Outcome: Systematic Review with Meta-Analysis». *Intensive Care Medicine* 44 (10): 1603-12. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>.

Ma, C., R. N. Fedorak, G. G. Kaplan, L. A. Dieleman, S. M. Devlin, N. Stern, K. I. Kroeker, et al. 2017. «Clinical, Endoscopic and Radiographic Outcomes with Ustekinumab in Medically-Refractory Crohn's Disease: Real World Experience from a Multicentre Cohort». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 45 (9): 1232-43. <https://doi.org/10.1111/apt.14016>.

Macaluso et al. 2019. «Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. - PubMed - NCBI». 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571147>.

Merckmanual. 2019. «Índice de la actividad de la enfermedad de Crohn (Crohn's disease activity index, CDAI)». 2019. <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/CDAI-es.htm>.

MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.

Mishra, Avantika, y Darren N. Seril. 2018. «Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Following Ustekinumab Induction for Crohn's Disease». *Case Reports in Gastroenterology* 12 (2): 521-27. <https://doi.org/10.1159/000492462>.

NICE. 2017. «Ustekinumab for Moderately to Severely Active Crohn's Disease after Previous Treatment. Technology Appraisal Guidance (TA456)». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456>.

NICE. 2019. *Crohn's Disease: Management (NG129)*. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542505/>.

Pagnini, Cristiano, Spyros I. Siakavellas, y Giorgos Bamias. 2018. «Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients». *Gastroenterology Research and Practice* 2018: 6317057. <https://doi.org/10.1155/2018/6317057>.

Panaccione, Remo, A. Hillary Steinhart, Brian Bressler, Reena Khanna, John K. Marshall, Laura Targownik, Waqqas Afif, et al. 2019. «Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease». *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2 (3): e1-34. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz019>.

Paredes Méndez, Juan Eloy, Paulo Aníbal Alosilla Sandoval, Henry Tomas Vargas Marcacuzco, Sonia Irene Junes Pérez, Jorge Luis Fernández Luque, Ana Lucía Mestanza Rivas Plata, y Jhean Gabriel Gonzáles Yovera. 2020. «[Epidemiology and phenotype of Crohn's disease in a reference hospital in Lima - Peru]». *Revista De Gastroenterologia Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterologia Del Peru* 40 (3): 230-37.

Peppercorn M., Kane S. 2021. «Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults.» En UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 28 de abril de 2021). 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12689148.

Regueiro M. 2021. «Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults.» En UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 29 de abril de 2021). 2021. <https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-low-risk-crohn-disease-in-adults>.

Roda, Giulia, Siew Chien Ng, Paulo Gustavo Kotze, Marjorie Argollo, Remo Panaccione, Antonino Spinelli, Arthur Kaser, Laurent Peyrin-Biroulet, y Silvio Danese. 2020. «Crohn's Disease». *Nature Reviews. Disease Primers* 6 (1): 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>.





Rutgeerts, Paul, Christopher Gasink, Daphne Chan, Yinghua Lang, Paul Pollack, Jean-Frederic Colombel, Douglas C. Wolf, et al. 2018. «Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease». *Gastroenterology* 155 (4): 1045-58. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.035>.

Samsa, G., D. Edelman, M. L. Rothman, G. R. Williams, J. Lipscomb, y D. Matchar. 1999. «Determining Clinically Important Differences in Health Status Measures: A General Approach with Illustration to the Health Utilities Index Mark II». *Pharmacoeconomics* 15 (2): 141-55. <https://doi.org/10.2165/00019053-199915020-00003>.

Sandborn et al. 2008. «A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. - PubMed - NCBI». 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706417>.

Sandborn, William J., Brian G. Feagan, Stephen B. Hanauer, Herbert Lochs, Robert Löfberg, Robert Modigliani, Daniel H. Present, et al. 2002. «A Review of Activity Indices and Efficacy Endpoints for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults with Crohn's Disease». *Gastroenterology* 122 (2): 512-30. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31072>.

Sandborn, William J., Christopher Gasink, Long-Long Gao, Marion A. Blank, Jewel Johanns, Cynthia Guzzo, Bruce E. Sands, et al. 2012. «Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease». *The New England Journal of Medicine* 367 (16): 1519-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>.



Sands, Bruce E., Chenglong Han, Christopher Gasink, Douglas Jacobstein, Philippe Szapary, Long-Long Gao, Yinghua Lang, Stephan Targan, William J. Sandborn, y Brian G. Feagan. 2018. «The Effects of Ustekinumab on Health-Related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease». *Journal of Crohn's & Colitis* 12 (8): 883-95. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy055>.

Saro Gismera, C., S. Riestra Menéndez, R. Sánchez Fernández, A. Milla Crespo, M. Lacort Fernández, G. Argüelles Fernández, Z. Chobak, et al. 2003. «Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en cinco áreas de Asturias: España». *Anales de Medicina Interna* 20 (5): 16-22.



Singh, S., M. Fumery, W. J. Sandborn, y M. H. Murad. 2018. «Systematic Review and Network Meta-Analysis: First- and Second-Line Biologic Therapies for Moderate-Severe Crohn's Disease». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 48 (4): 394-409. <https://doi.org/10.1111/apt.14852>.

Singh, Siddharth, John George, Brigid S. Boland, Niels Vande Casteele, y William J. Sandborn. 2018. «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». *Journal of Crohn's & Colitis* 12 (6): 635-43. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy004>.

SMC. 2017. «ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (Stelara®) SMC No. (1250/17)». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2455/ustekinumab_stelara_final_june_2017_for_w_ebsite.pdf.

Takeshi Takahashi, Monroy. 2005. «Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn». *Gaceta médica de México* 141 (5): 351-55.

Torres, Moisés Ulises, Ligia Victoria Delgado, Natalia Giraldo, Piedad Urueña, Sergio Franco, y Olga Helena Hernández. 2017. «Síndrome de encefalopatía posterior reversible: reporte de un caso fatal y análisis de factores predictores de mal pronóstico». *Biomédica* 37 (Sup1): 13-19. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3299>.

UpToDate [Internet]. 2020. «Major side effects of systemic glucocorticoids - Fecha de acceso: 29 agosto 2020». 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=ulcerative%20colitis%20severe&topicRef=4060&source=see_link.

Wils, Pauline, Yoram Bouhnik, Pierre Michetti, Bernard Flourie, Hedia Brix, Anne Bourrier, Matthieu Allez, et al. 2016. «Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents». *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 14 (2): 242-250.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.018>.

Yoshida, E. M. 1999. «The Crohn's Disease Activity Index, Its Derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Review of Instruments to Assess Crohn's Disease». *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie* 13 (1): 65-73. <https://doi.org/10.1155/1999/506915>.

Zaltman, Cyrla, Heda Amarante, Marta Brenner Machado, Marcia Henriques Magalhaes Costa, Cristina Flores, Raquel Franco Leal, Santana Genoile, et al. 2019. «Crohn's Disease - Treatment with Biological Medication». *Revista Da Associação Médica Brasileira* 65 (4): 554-67. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.4.554>.



IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir ustekinumab 6mg/kg vía intravenosa (inducción), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn activa de moderada a severa con falla al tratamiento sistémico convencional y falla y/o intolerancia a inhibidores del TNF-alfa (infiximab y adalimumab).
Grupo etario	Adultos (18 años o más).
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	El tratamiento de inducción consiste en una sola dosis. <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes de ≤ 55 kg, la dosis recomendada es de 260 mg de ustekinumab. - En pacientes de > 55 kg a ≤ 85 kg, la dosis recomendada es de 390 mg de ustekinumab. - En pacientes > 85 kg, la dosis recomendada es de 520 mg de ustekinumab. (Aproximadamente 6 mg/kg por infusión intravenosa, según lo descrito en la ficha técnica aprobada por DIGEMID).
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[¶].	Para el tratamiento de inducción con ustekinumab 6 mg/kg, sustentar con información de la historia clínica los siguientes tres criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de enfermedad de Crohn activa de moderada a severa: CDAI de 220 puntos a 450 puntos (grado moderado a severo), resultados anatomopatológicos y endoscópicos. - Ausencia de respuesta clínica favorable (es decir, falla primaria[¶] o falla secundaria[†]) a tratamiento sistémico convencional e inhibidores del TNF-alfa disponibles en la institución. - No presenta contraindicaciones para recibir ustekinumab, según lo descrito en el inserto aprobado por la DIGEMID[§].

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[¶] con el Anexo N° 07</p>	<p>Presentar el reporte del seguimiento clínico por el médico tratante* (examen clínico, CDAI), reporte laboratorial (examen de heces, hemograma, otros), imágenes (endoscopias) y reporte reacciones adversas (artralgias, infecciones, vómitos, entre otros) a ustekinumab a través del informe del comité de farmacovigilancia de la institución.</p>
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<p>Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.</p>

CDAI: Índice de actividad de la enfermedad de Crohn

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

- * El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de gastroenterología.
- ¶ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.
- ¥ Falla primaria: falta de respuesta inicial, no se alcanza la remisión (CDAI<150) luego de la terapia de inducción con la terapia convencional e inhibidores del TNF-alfa disponibles en la institución.
- † Falla secundaria: pérdida de la respuesta, recaída y/o necesidad de intensificación de la terapia convencional e inhibidores del TNF-alfa y/o ocurrencia de complicaciones de necesidad quirúrgica durante la etapa de mantenimiento.
- § Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos, infecciones activas clínicamente importantes (p. ej. tuberculosis activa).



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 24 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 Search crohn's disease [MeSH Terms]	184851
	#2 Search crohn's disease [Title/Abstract]	44416
	#3 Search crohn's disease	58438
	#4 #1 OR #2 OR #3	242971
	#5 Search ustekinumab [Title/Abstract]	2065
	#6 Search ustekinumab	2270
	Search stelara	2272
	#8 #5 OR #6 OR #7	2272
	#9 Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	1103561
	#10 Systematic[sb]	183927
	#11 Practice Guidelines as Topic [mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti]	193816
	#12 Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	17155
	#13 #9 OR #10 OR #11 OR #12	1432064
	#14 #4 AND #8 AND #13	74

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 24 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 Search crohn's disease	5205
	#2 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1622
	#3 #2 OR #3	5205
	#4 Search ustekinumab	886
	#5 Search stelara	73
	#6 #4 OR #5	888
	#7 #3 AND #6	238

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 24 de marzo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (crohn's disease) AND (ustekinumab)	2

Tabla 4. Aspectos evaluados en el CDAI y su peso asignado

Aspecto	Peso
Número promedio de deposiciones líquidas o blandas por día durante siete días	x2
Dolor abdominal (ninguno=0, bajo=1, moderado=2 y severo=3). Suma de las puntuaciones de 7 días	x5
Bienestar general (bien=0, levemente debajo de lo normal=1, malo=2, muy malo=3 y terrible=4). Suma de las puntuaciones de 7 días	x7
Complicaciones extraintestinales (p ej. artritis o artralgia, iritis o uveítis, eritema nudoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa, fisura o fistula anal, temperatura >37.8°C).	x20
Uso de antidiarreicos (p. ej. difenoxilato o loperamida)	x30
Masa abdominal (ninguna=0, masa posible=2 y masa definitiva=5)	x10
Hematocrito. En mujeres: 42 – (valor observado de hematocrito), en Hombres: 47 – (valor observado de hematocrito)	x6
Peso = 100 x (1 – [peso observado/peso estándar])	x1

Fuente: Tabla extraída de la publicación de Yoshida et al. (merckmanual 2019; Yoshida 1999)

Tabla 5. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI)

Valor CDAI	Estado del Paciente
0 - 149 puntos:	Remisión asintomática
150 - 219 puntos:	Enfermedad de Crohn activa de forma leve a moderada
220 - 450 puntos:	Enfermedad de Crohn activa de forma moderada a severa
451 - 1100 puntos:	Enfermedad activa de forma grave a fulminante

Fuente: (Sandborn et al. 2002)