



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 035-DETS-IETSI-2023



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB PARA EL
TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE
CROHN ACTIVA MODERADA A SEVERA, SIN RESPUESTA CLÍNICA
FAVORABLE A TRATAMIENTO SISTÉMICO CONVENCIONAL NI A
INHIBIDORES DEL TNF-ALFA (INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB), CON
RESPUESTA FAVORABLE A USTEKINUMAB EN FASE DE
INDUCCIÓN**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Agosto, 2023



EQUIPO REDACTOR



1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.

2. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

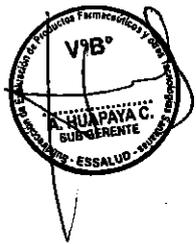


3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

4. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

5. Silvia Bertha Arrieta Mendoza - equipo técnico evaluador, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

6. Jhonatan Ricardo Mejia Santibañez - equipo técnico evaluador, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dr. Guillermo Otoya Moreno - médico gastroenterólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara - EsSalud.
- Dr. Héctor Paucar Sotomayor - médico gastroenterólogo, Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el Dr. Héctor Paucar Sotomayor (consultor en aspectos clínicos) manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

El Dr. Guillermo Otoya Moreno que participa como consultor en aspectos clínicos declaró presentar conflicto de interés con la empresa J&J PRODUCTOS MEDICOS & FARMACEUTICOS DEL PERU S.A., titular del registro del medicamento evaluado.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 035-DETS-IETSI-2023
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CROHN ACTIVA
MODERADA A SEVERA, SIN RESPUESTA CLÍNICA FAVORABLE A TRATAMIENTO SISTÉMICO CONVENCIONAL NI A INHIBIDORES DEL
TNF-ALFA (INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB), CON RESPUESTA FAVORABLE A USTEKINUMAB EN FASE DE INDUCCIÓN

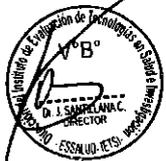
FUENTES DE FINANCIAMIENTO



Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infiximab y adalimumab), con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.



RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infliximab y adalimumab), con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción. Así, el Dr. Guillermo Otoya Moreno y el Dr. Héctor Paucar Sotomayor, médicos especialistas en gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco de EsSalud, respectivamente, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico ustekinumab no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas en gastroenterología Dr. Guillermo Otoya Moreno y el Dr. Héctor Paucar Sotomayor, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialistas

| | |
|---------------------|---|
| 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 (infliximab y adalimumab), con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción** |
| Intervención | Ustekinumab (tratamiento en la fase de mantenimiento)*** |
| Comparador | Mejor terapia de soporte ¹ Placebo |
| Desenlace | Remisión clínica (CDAI < 150) Mortalidad Curación de la mucosa intestinal Calidad de vida Efectos adversos |

*El tratamiento sistémico convencional comprende: mesalazina, azatioprina y prednisona

**Dosis vía endovenosa: 6 mg/kg

***Dosis vía subcutánea: 90 mg luego de 8 semanas de la dosis de inducción, y luego una dosis cada 12 semanas.

¹Reinducción de ustekinumab por manejo de especialista al no contar con alternativa de tratamiento.

TNF- alfa: Factor de necrosis tumoral alfa.

CDAI: Índice de actividad de enfermedad de Crohn (por sus siglas del inglés, "Crohn Disease Activity Index")

II. ASPECTOS GENERALES



La enfermedad de Crohn (EC) es una condición inflamatoria crónica del intestino, cuya prevalencia varía notablemente en función de factores geográficos, ambientales y étnicos (Aniwan, Park, y Loftus 2017). En la población general de Estados Unidos, la incidencia oscila entre 3.1 a 20.2 casos por cada 100,000 personas-año (Gajendran et al. 2018). En Perú, la información es más limitada y solo se dispone de series de casos reportados por dos hospitales nacionales. En el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen se registraron 55 casos durante 15 años (Paredes Méndez et al. 2020), mientras que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se documentaron 17 casos a lo largo de dos décadas (Bendaño y Frisancho 2010). A pesar de su baja prevalencia, la EC está asociada a una elevada morbilidad (Saro Gismera et al. 2003) y mortalidad (Card, Hubbard, y Logan 2003).



Usualmente, la EC se manifiesta en individuos entre 15 y 35 años y su manejo puede ser particularmente desafiante en comparación con otras enfermedades inflamatorias intestinales. Se caracteriza por una inflamación persistente que puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, pero suele manifestarse con más frecuencia en el intestino y el colon (Peppercorn M. 2021). Los síntomas típicos de la EC abarcan dolor abdominal, diarrea constante o nocturna, pérdida de peso, fiebre y sangrado gastrointestinal (Zaltman et al. 2019). Entre los signos clínicos se encuentran palidez, dolor a la palpación abdominal, presencia de masas abdominales, caquexia, fistulas o abscesos, fisuras perianales, entre otros. Además, los pacientes pueden presentar síntomas extraintestinales como afecciones de la piel, ojos y articulaciones (Peppercorn M. 2021).



Hasta la fecha, no se dispone de un estándar de referencia para la evaluación de la actividad de la EC, pero el Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI, por sus siglas en inglés. "*Crohn Disease Activity Index*") es uno de los instrumentos más empleados. El CDAI tiene un puntaje que va de cero a 600, a mayor puntaje mayor actividad; definiéndose habitualmente a la enfermedad como moderada-severa cuando esta escala es mayor a 220 puntos y considerándose una respuesta clínicamente significativa a una mejoría entre 70 y 100 puntos (generalmente mayor o igual a 100) y remisión de la enfermedad a un valor menor de 150 puntos (Sostegni et al. 2003). Este instrumento se basa en una serie de factores, incluyendo el número de deposiciones blandas o líquidas, el dolor abdominal, el estado general del paciente, complicaciones extraintestinales, el uso de antidiarreicos, la existencia de masas abdominales, el hematocrito y el peso corporal (Best et al. 1976). Es relevante mencionar que este instrumento fue diseñado específicamente para adultos con EC y no es aplicable a otras afecciones intestinales (Yoshida 1999). Desde su creación, el CDAI ha sido ampliamente utilizado tanto en la práctica clínica como en la investigación de la EC (Catt et al. 2019).



La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) considera la remisión clínica como el resultado principal de los ensayos clínicos para evaluar los medicamentos destinados al



tratamiento de la EC (EMA 2018). Este resultado debe ser evaluado mediante instrumentos de auto-reporte de síntomas clínicos (PRO, por sus siglas del inglés "patient-reported outcomes") validados. No obstante, dado que todavía no disponemos de instrumentos PRO validados, la EMA recomienda el uso de la información de síntomas del CDAI como una medida de evaluación cercana a la remisión clínica. Adicionalmente, considera el puntaje del índice CDAI como un resultado secundario (EMA 2018). Según el puntaje del CDAI, la EC puede clasificarse en leve (CDAI de 150 a 220 puntos), moderada a severa (CDAI de 221 a 450 puntos) o fulminante (CDAI de 451 o más puntos) (Regueiro M. 2021). Sin embargo, es importante tener en cuenta que el CDAI tiene algunas limitaciones como la subjetividad de la medición, no es apropiado para todos los subgrupos de pacientes con EC (por ejemplo, niños) y no aborda todos los aspectos de la EC (como la calidad de vida) (Panaccione et al. 2019; Yoshida 1999).



La EC es una enfermedad incurable, por lo tanto, 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 varía tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica, y algunas guías de práctica clínica definen la remisión en términos de actividad de la enfermedad medida por el CDAI (Lamb et al. 2019).



Los medicamentos utilizados para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la EC se agrupan en cuatro categorías principales: los glucocorticoides, los 5-aminosalicilatos, los inmunomoduladores y los agentes biológicos (Regueiro M. 2021). En casos leves, el tratamiento inicial generalmente consiste en medicamentos sistémicos convencionales (glucocorticoides, 5-aminosalicilatos e inmunomoduladores). Estos medicamentos se administran de manera escalonada, en función de la respuesta del paciente y su necesidad. Cuando la EC es activa y moderada a severa, se recomienda el uso de agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), ya sea en monoterapia o en combinación con un inmunomodulador como la azatioprina, la 6-mercaptopurina o el metotrexato.



El uso de inhibidores del TNF-alfa se realiza generalmente en combinación con un inmunomodulador; sin embargo, en algunos casos, como los pacientes mayores de 60 años, aquellos sin antecedentes de infección por el virus de Epstein-Barr, aquellos con mayor riesgo de complicaciones infecciosas y/o malignas o por preferencias del paciente, se opta por la monoterapia (Regueiro M. 2021). Si no se obtiene una respuesta satisfactoria con los inhibidores del TNF-alfa, los anticuerpos anti IL-12 e IL-23 podrían utilizarse para la inducción de la remisión en pacientes con EC activa de moderada a severa (Regueiro M. 2021).

Además, cuando el tratamiento farmacológico no proporciona los resultados deseados, la cirugía puede ser una opción. Sin embargo, suele reservarse para casos de emergencia debidos a complicaciones (por ejemplo, hemorragia incontrolable, perforación intestinal, obstrucción intestinal persistente o recurrente, displasia o cáncer,

enfermedad refractaria, fístulas con riesgo de abscesos, entre otros) o como un procedimiento paliativo (Regueiro M. 2021).

Ustekinumab es un medicamento que pertenece al grupo farmacológico de inhibidores de la interleucina con código ATC L04AC05. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, del tipo IgG1, que se une a las interleucinas IL-12 e IL-23 por medio de la subunidad p40 presente en ambas citocinas, bloqueando así la cascada inflamatoria que desencadenan estas citocinas. Los pacientes con EC tratados con ustekinumab experimentan una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que continúa durante la fase de mantenimiento. Ustekinumab se presenta como solución inyectable de 45 mg y 130 mg para administración vía intravenosa y de 90 mg para administración subcutánea. Este medicamento fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la EC el 2016 (D'Ámico et al., 2016).

En el Perú, ustekinumab cuenta con la aprobación por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su uso; el detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de ustekinumab en el Perú

| Nombre | Registro sanitario/ Fecha de vencimiento | Titular del registro | Presentación | Costo unitario (*) | Costo anual de tratamiento (*) |
|-------------------------|---|--|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| STELARA 45 mg/0.5 mL | BE00716 23-04-2025 | J&J PRODUCTOS MEDICOS & FARMACEUTICOS DEL PERU S.A. | Jeringa prellenada x 0.5 mL | S/ 14,087.5 8 | - |
| STELARA 130 mg/26 mL | BE01112 17-04-2024 | J&J PRODUCTOS MEDICOS & FARMACEUTICOS DEL PERU S.A. | Vial x 26 mL | S/ 16,916.0 0 | - |
| STELARA 90 mg/1 mL | BE00718 13-05-2025 | J&J PRODUCTOS MEDICOS & FARMACEUTICOS DEL PERU S.A. | Jeringa prellenada x 1 mL | S/ 16,916.0 0 | S/ 67,664.00 |

(*) Obtenido del Anexo N°1 (solicitud de autorización para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud) del expediente Nota N° 3832-GRPA-ESSALUD-2022 y Nota N°1094-DM-HNAGV-GRACU-ESSALUD-2022.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EC activa moderada a severa pueden acceder a agentes biológicos como infliximab o adalimumab, así como a tratamientos sistémicos convencionales como 5-aminosalicilatos, glucocorticoides e inmunomoduladores para la inducción y mantenimiento de la remisión (EsSalud 2021). No obstante, existe un grupo de pacientes que, a pesar de recibir la terapia convencional

y los inhibidores del TNF-alfa, no logran mejorar. Para estos pacientes, los especialistas de la institución apuntan a la mejor terapia de soporte posible y sugieren que el ustekinumab podría ser una opción de tratamiento en la fase de mantenimiento.

Por lo tanto, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infiximab y adalimumab) con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción.

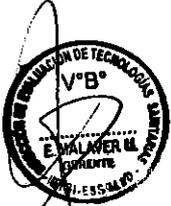
III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infiximab y adalimumab), con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Asimismo, 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), el American College of Gastroenterology (ACG), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Canadian Association of Gastroenterology (CAG), la British Society of Gastroenterology (BSG), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG, por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.



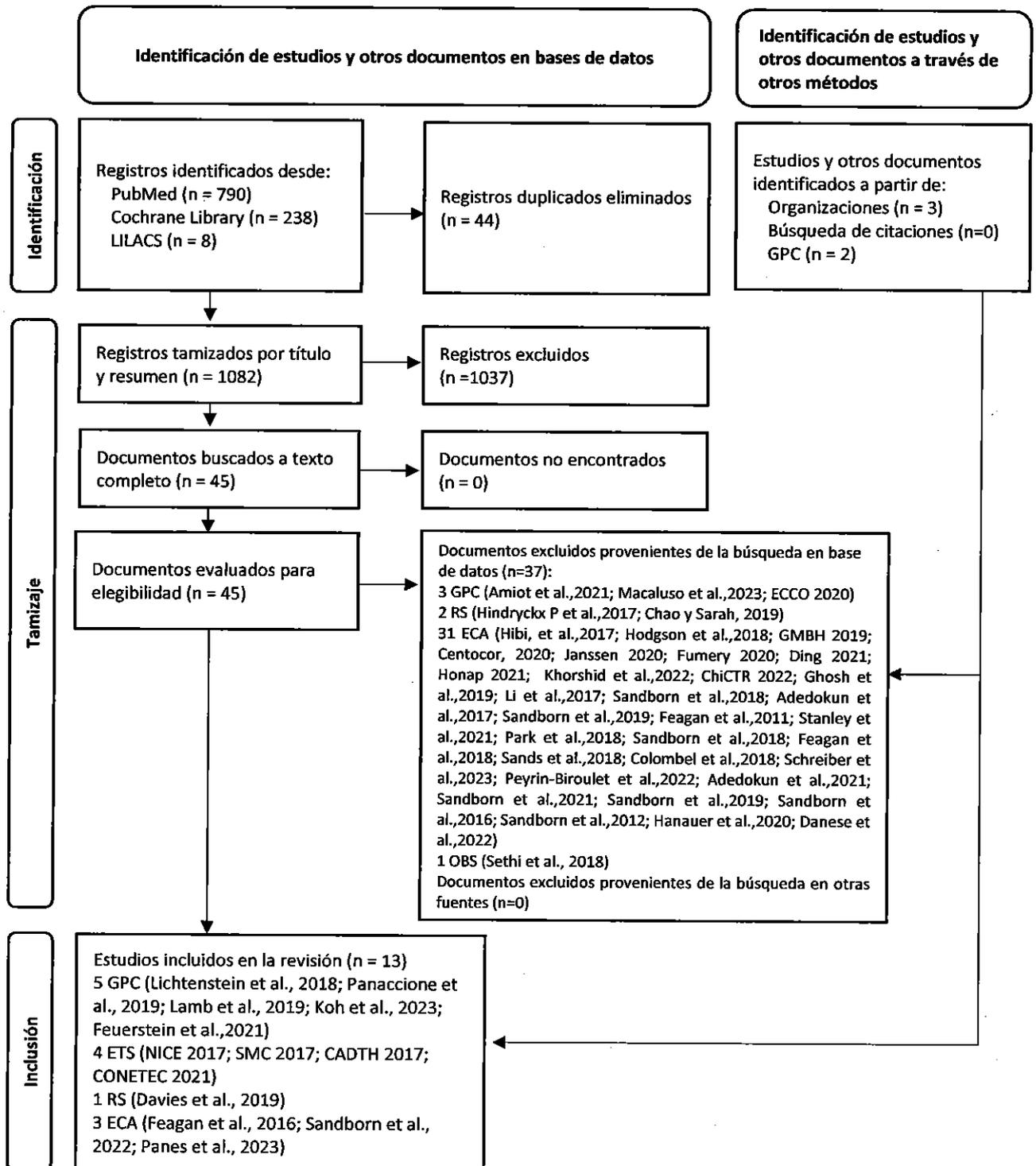
Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH¹ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas del Material Suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicado.

IV. RESULTADOS

Figura N.º 1. Flujoograma de selección de bibliografía encontrada

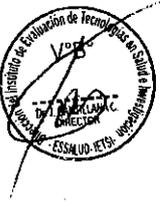


GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; OBS: observacional; IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; GIN: Guidelines International Network



La búsqueda bibliográfica se realizó el 17 de mayo 2023. Se identificaron cinco guías de prácticas clínicas: 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 adult" 2019 (Lamb et al., 2019), IDB Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) 2023 (Koh et al., 2023) y American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee (AGA) – 2021 (Feuerstein et al., 2021), cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – "Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment" 2017, Scottish Medicines Consortium (SMC) – "Ustekinumab 130 mg concentrate for solution for infusion and 90 mg solution for injection (Stelara), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – "Ustekinumab (Stelara – Janssen Inc.) Indication: Crohn's disease" 2017, Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de salud (CONETEC) IETS N°4 2021, una revisión sistemática (RS): Davies et al., 2019 y tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA): Feagan et al., 2016; Sandborn et al., 2022; Panes et al., 2023.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA



Se evaluaron cinco GPC. La GPC de la ACG publicada el 2018 para el tratamiento de pacientes adultos con EC, recomienda que debe administrarse ustekinumab para el mantenimiento de la remisión de la respuesta inducida con ustekinumab en pacientes con EC luminal (Lichtenstein et al., 2018). Esta fue una recomendación condicional y se basó en evidencia catalogada como de nivel moderado. La evidencia que respalda esta recomendación proviene de la publicación de 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 (Feagan et al., 2016). Para su desarrollo utilizaron el sistema de evaluación Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE²) con el objetivo de evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones (Guyatt et al., 2008). Al respecto de la metodología, no se presenta la estrategia de búsqueda además de la falta de revisión externa por pares previa publicación de la guía. Esto reduce su calidad dada la falta de

²El sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (Guyatt et al., 2018) clasifica como: El nivel de evidencia: "alto" (lo que implica que es poco probable que la investigación adicional cambie la confianza de los autores en la estimación del efecto), "moderado" (es probable que la investigación adicional tenga un impacto en la confianza en la estimación del efecto), "bajo" (se esperaría que investigaciones adicionales tuvieran un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y probablemente cambiarían la estimación), o "muy bajo" (cualquier estimación del efecto es muy incierta). La fuerza de una recomendación: "fuerte" cuando los efectos deseables de una intervención claramente superan los efectos indeseables y como "condicional" cuando existe incertidumbre acerca de las ventajas y desventajas.

verificación de la información, evaluación de la viabilidad y aplicabilidad de la guía por parte de un grupo independiente.



Asimismo, la GPC de CAG, publicada el 2019, para el manejo de la enfermedad de Crohn recomienda que se debe continuar con ustekinumab en la fase de mantenimiento para lograr la remisión completa en pacientes con EC que han logrado una respuesta sistemática con la terapia de inducción con ustekinumab (Panaccione et al., 2019). Esta fue una recomendación fuerte y con un 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 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). La evaluación de la evidencia se realizó mediante el enfoque GRADE, pero 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. Los autores de la guía señalan que fue factible que un tratamiento se recomiende fuertemente a pesar de tener evidencia de baja calidad. Esta guía no presentó evaluación por pares externos previo a su publicación, lo cual reduce su calidad dada la falta de verificación de la información por un par que no perteneció al grupo elaborador, evaluación de la viabilidad y aplicabilidad de la guía.



La GPC de BSG publicada el 2019 para el monitoreo y manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el adulto recomienda que 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 aquellos con falla al tratamiento con inhibidores del TNF-alfa (Lamb et al., 2019). Esta fue una recomendación fuerte y con un nivel de evidencia alta, con un porcentaje de acuerdo del 97.7 %. La evidencia se sustenta en tres ECA fase III (UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI) y seis estudios observacionales. 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. Este ECA será presentado posteriormente en la presente ETS. Con referencia a la metodología, esta GPC cumplió con los criterios metodológicos adecuados según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II³. Realizó una búsqueda sistemática de la evidencia, describió 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.

³ El Instrumento de Evaluación de Guías para la Investigación y Evaluación (AGREE II, por el acrónimo en inglés Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument) es una herramienta metodológica desarrollada para abordar el problema de la heterogeneidad en el reporte del desarrollo de GPC. Ayuda a realizar una revisión crítica de los documentos GPC que se puedan encontrar en la literatura.



La GPC de la KASID publicada el 2023 sobre productos biológicos para la enfermedad de Crohn de moderada a grave recomienda el uso de ustekinumab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC que tienen una respuesta inadecuada a los antagonistas del receptor TNF-alfa (Koh et al., 2023). Esta fue una recomendación fuerte y con una calidad de evidencia: moderada. La evidencia se sustenta en los ensayos UNITI. La guía fue elaborada con un proceso sistemático y fue evaluada por dos miembros de comités independientes utilizando AGREE II, cursando con evaluaciones nacionales e internacionales. Además, la GPC indica que ustekinumab ha sido aprobado para su uso clínico y es eficaz y seguro para inducir y mantener la remisión en pacientes con EC activa moderada a grave. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la intensificación de la dosis de ustekinumab es eficaz en pacientes con EC que no responden a la dosis estándar. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cuidado debido al tamaño de la muestra relativamente pequeño y los períodos de seguimiento cortos.



La GPC de la AGA publicada el 2021 para el tratamiento médico de la enfermedad de Crohn moderada a grave, fistulizante luminal y perianal recomienda el uso de ustekinumab en pacientes adultos ambulatorios, en lugar de ningún tratamiento, para la inducción y el mantenimiento de la remisión (Feurerstein et al., 2021). Esta fue una recomendación fuerte y calidad de evidencia moderada. Esta recomendación se sustentó en nueve ECA que informaron sobre el mantenimiento de la remisión comparada con el placebo. De esta forma, identificaron que todas las intervenciones activas fueron superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión. La guía utilizó el enfoque GRADE para su desarrollo, además, se sometió a una revisión por pares independientes y realizó una búsqueda sistemática de la evidencia cumpliendo con un adecuado diseño metodológico según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II. No obstante, esta GPC aborda el tratamiento médico ambulatorio de la EC luminal y fistulizante de moderada a grave, aunque anticipan que la mayoría de las recomendaciones se aplicarían también a los pacientes hospitalizados.



La ETS de NICE publicada el 2017 recomienda ustekinumab como opción terapéutica para tratar a pacientes adultos con EC activa de moderada a severa que presentaron falla, recaída, intolerancia a la terapia convencional o a la terapia con un inhibidor del TNF-alfa, o con contraindicaciones médicas para tales terapias (NICE 2017). Del mismo modo, recomienda que la elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta la preferencia del paciente, así como las ventajas y desventajas de los tratamientos disponibles. Además, de requerir más de un tratamiento biológico, sugieren elegir el de menor costo. La eficacia se sustenta en el estudio de Feagan et al., 2016 el cual incluye el ECA de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab como terapia de mantenimiento (ECA IM-UNITI), previa terapia de inducción (ECA UNITI-1 y UNITI-2) comparado con placebo. Asimismo, se destaca que ustekinumab representa una opción con dosificación menos frecuente y por vía subcutánea para la fase de mantenimiento, mientras que otros fármacos biológicos son

administrados por la vía endovenosa. De esta forma, los autores reconocen que estos aspectos tienen un impacto positivo en la reducción de la carga administrativa de ustekinumab, la minimización de la interrupción de la vida diaria y las actividades laborales de los pacientes. No obstante, señalan que el tratamiento debería de ser utilizado hasta la presencia de una falla terapéutica o hasta cumplir un año de tratamiento.

La ETS de SMC publicada el 2017 recomienda 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 a un inhibidor del TNF-alfa, así como a aquellos que tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias (SMC 2017). Con relación a la eficacia se consideró el ECA IM-UNITI para la fase de mantenimiento, previa fase de inducción (ECA UNITI-1 y UNITI-2). Se resaltó diferencias estadísticamente significativas reportadas a favor de ustekinumab comparada con placebo en términos de remisión y respuesta clínica a las 8 y 44 semanas. Así, los expertos concluyeron que ustekinumab se asocia a tasas más altas de remisión (CDAI < 150) y respuesta clínica (reducción del valor inicial CDAI de 100 puntos o más), en comparación con placebo. Al respecto de la seguridad de ustekinumab, el comité evaluó los eventos adversos reportados en los tres ECA. Se resaltó que no hubo casos de muertes ni casos de síndromes de leucoencefalopatía posterior reversible. Cabe mencionar que 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 sea vía subcutánea con ustekinumab frente a los otros productos biológicos empleados como comparadores disponibles que se administran por vía intravenosa. De esta forma, el comité resaltó que ustekinumab podría administrarse ambulatoriamente, mientras que sus comparadores debían administrarse en un ambiente hospitalario, generando el uso de ustekinumab menores costos administrativos.

La ETS de CADTH publicada el 2017, 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 de la TNF-alfa, o hayan tenido una respuesta inadecuada, intolerancia o dependencia demostrada a los corticosteroides (CADTH 2017). Sobre la eficacia clínica de ustekinumab, la evidencia se sustentó en tres ECA de fase III: el ECA IM-UNITI para la fase de mantenimiento, previa fase de inducción (ECA UNITI 1 y UNITI-2). Para la fase de mantenimiento, los autores evidenciaron que la proporción de pacientes que logró la remisión clínica con y sin corticosteroides a las 44 semanas fue mayor en el grupo que recibió ustekinumab, en comparación con el que recibió placebo. No se pudo determinar la eficacia del mantenimiento con ustekinumab sobre la curación de la mucosa debido al escaso tamaño de muestra (n=70). Además, no se mostraron resultados del desenlace de calidad de vida. En respecto a la seguridad, los eventos adversos fueron similares entre ustekinumab y placebo. Sin embargo, los autores observaron mayor proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso relacionado con



el sistema digestivo en quienes recibieron placebo en comparación con ustekinumab, incluso empeoramiento de la EC. No obstante, se identifica una limitación en el análisis de la fase de mantenimiento, dado que la proyección del tratamiento no tuvo en cuenta la disminución esperada del efecto de ustekinumab. No se proporcionó información detallada sobre este aspecto, que debería haber sido incluido en la estimación para evaluar adecuadamente dicha disminución esperada. En consecuencia, los autores concluyeron que la evaluación no es concluyente, debido a la existencia de incertidumbre sobre la eficacia comparativa entre ustekinumab y otros productos biológicos.



La ETS de la CONETEC estableció como objetivo evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos de ustekinumab para el tratamiento de pacientes con EC con respuesta inadecuada al tratamiento habitual o a otros agentes biológicos (CONETEC, 2021). Concluido los tres años del estudio de extensión abierta, los autores reportaron que las tasas de remisión y los ensayos clínicos fueron robustos. Luego de realizar comparaciones indirectas de ustekinumab con otros fármacos biológicos evidenciaron que serían de similar acción para la indicación de EC, con una evidencia de baja calidad. Para el tratamiento de la EC, los autores identificaron que las GPC consideraron a ustekinumab como una alternativa de tratamiento. Además, reportaron que ustekinumab y otros fármacos biológicos tienen cobertura en los sistemas de salud pública y privado de Europa y EEUU. Sin embargo, para el tratamiento de la EC ustekinumab no es cubierto en la mayoría de políticas de cobertura de América Latina. Los resultados de su análisis de impacto presupuestario evidenciaron un resultado razonable para Argentina con la introducción de ustekinumab para pacientes con falla de respuesta a terapia convencional, así como para pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF. Para la fase de mantenimiento la evaluación se enfoca en el ECA IM-UNITI, mostrando una tasa de eventos adversos baja para ustekinumab, pero sin diferencia estadísticamente significativas con el placebo. También, lo autores incluyeron la RS de Singh la cual no encontró diferencias estadísticamente significativas para el riesgo de infecciones entre ustekinumab y ninguno de los otros agentes biológicos, siendo baja la tasa de infecciones serias de todos los fármacos evaluados (Singh et al., 2018). Además, incluyeron al estudio de Hanauer que señala que los resultados de eficacia a 152 semanas y seguridad a 156 semanas del estudio de extensión del ECA IM-UNITI fue similar al reportado en los ECA originales (Hanauer et al., 2020). La ETS concluye que evidencia de alta calidad muestra que ustekinumab, en pacientes con enfermedad de Crohn moderada severa con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional y/o a tratamiento con agentes biológicos anti-TNF, es superior al placebo más terapia habitual en alcanzar la remisión al año del tratamiento. Así, los resultados de extensión abierto, a tres años, muestran tasas de remisión consistentes con las de los ensayos clínicos.



La RS de Davies et al., 2019 del grupo Cochrane, tuvo como objetivo evaluar el mantenimiento de la remisión con los anticuerpos anti IL12/IL23 P40 en los pacientes



con enfermedad de Crohn (Davies et al., 2019). Los autores incluyeron el estudio IM-UNITI con la extensión a 22 semanas del estudio CERTIFI para evaluar a ustekinumab. Este último (n = 145) comparó ustekinumab subcutáneo (90 mg) administrado en las semanas 8 y 16 con placebo. A las 22 semanas, el 58 % (42/72) del grupo de pacientes que fueron administrados con ustekinumab no lograron mantener la remisión clínica en comparación con el 73 % (53/73) del grupo de pacientes tratados con placebo (RR: 0,80; IC 95 %: 0.63 a 1.02; evidencia de certeza moderada) siendo estadísticamente no significativo, aunque marginal. El fracaso en el mantenimiento de la respuesta clínica a las 22 semanas se observó en el 31 % (22/72) de los pacientes que recibieron ustekinumab en comparación con el 58% (42/73) de los pacientes que se le administraron placebo (RR: 0.53; IC 95 %: 0.36 a 0.79; certeza moderada). Los eventos adversos más frecuentemente reportados en ambos estudios fueron infecciones, reacciones en el sitio de inyección, eventos relacionados con la misma enfermedad, dolor abdominal, náuseas, artralgia y cefalea. Las tasas de eventos adversos (ustekinumab: 80 %; placebo: 84 %, RR: 0.94; IC 95 %: 0.87 a 1.03; certeza alta) y eventos adversos graves (ustekinumab: 11 %; placebo: 16 %; RR: 0.74; IC 95 %: 0.48 a 1.15; certeza moderada) fueron menores en los pacientes que recibieron ustekinumab que en los pacientes que recibieron placebo, aunque no estadísticamente significativo. De esta forma, se observó que los resultados indicaron que existe un similar riesgo de efectos secundarios con ustekinumab en comparación con el placebo. Este estudio fue considerado de alta confianza tras ser evaluado con el instrumento AMSTAR-2.

El ECA IM-UNITI de Feagan evaluó la fase del mantenimiento usando ustekinumab previamente inducidos con ustekinumab (UNITI 1 y UNITI 2) (Feagan et al., 2016). El estudio tuvo como objetivo primario la remisión medida por CDAI en la semana 44. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ustekinumab subcutáneo 90 mg cada ocho semanas, cada doce semanas o placebo (más terapia habitual). Se observó una respuesta estadísticamente significativa superior al placebo en ambos tratamientos activos. Para la remisión en la semana 44 se reportó que el 53.1 % para el grupo que recibieron ustekinumab cada ocho semanas, 48.8 % para el grupo que recibieron ustekinumab cada doce semanas en comparación con el 35.9 % del grupo que recibieron placebo (p = 0,005 y p = 0,04, respectivamente). La frecuencia de eventos adversos fue similar entre los tres grupos. Cabe mencionar que la empresa Janssen, fabricante de ustekinumab financió el ECA y los investigadores presentaron vínculos laborales con la mencionada empresa. No obstante, este ECA fue considerado de bajo riesgo de sesgo tras ser evaluado con la herramienta Risk of Bias de Cochrane.

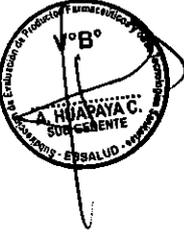
El ECA IM-UNITI de Sandborn y la extensión a largo plazo (ELP) de cinco años evaluó la eficacia, seguridad e inmunogenicidad a largo plazo de la terapia de mantenimiento con ustekinumab subcutáneo en pacientes con enfermedad de Crohn (Sandborn et al., 2021). Así, los pacientes que completaron las evaluaciones de seguridad y eficacia en la semana 44 del estudio de mantenimiento fueron elegibles para participar en la ELP y continuar con el tratamiento que estaban recibiendo. Las concentraciones séricas de

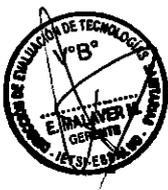


ustekinumab y los anticuerpos antifármaco se evaluaron hasta las semanas 252 y 272, respectivamente. Los autores reportaron que el 34.4 % de los pacientes con tratamiento de ustekinumab cada 8 semanas y el 28.7 % en el grupo de tratamiento cada 12 semanas estaban en remisión clínica en la semana 252. Las tasas de remisión entre los pacientes que ingresaron a ELP fueron de 54.9 % y 45.2 %. Las tasas de eventos adversos desde el inicio del mantenimiento hasta su visita final fueron similares en los grupos de placebo y ustekinumab, para todos los eventos adversos (440,3 frente a 327,6), eventos adversos graves (19,3 frente a 17,5), infecciones (99,8 frente a 93,8) e infecciones graves (3,9 frente a 3,4). Los autores reportaron que los pacientes que recibieron ustekinumab subcutáneo mantuvieron la remisión clínica durante 5 años. Además, la empresa Janssen, fabricante de ustekinumab financió el ECA y algunos investigadores presentaron vínculos laborales con la mencionada empresa. Al realizar su análisis crítico, el estudio fue considerado de bajo riesgo de sesgo.



El ECA de fase 3b STARDUST de Panes tuvo por objetivo evaluar el efecto de una estrategia de tratamiento con ustekinumab versus la atención estándar sobre la calidad de vida relacionada con la salud y la productividad laboral en pacientes con EC (Panes et al., 2023). De esta forma, los autores compararon dos estrategias de tratamiento con ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn (EC): tratar hasta el objetivo (T2T) versus atención estándar (SoC) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la productividad laboral y el deterioro de la actividad (WPAI) durante un período de seguimiento de 2 años. Así, en la semana 16, los pacientes adultos con EC activa moderada a grave se aleatorizaron 1:1 a los grupos de tratamiento T2T o SoC. De esta forma, los autores evaluaron los cambios desde el inicio de tratamiento en las medidas de HRQoL a través del cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) de 5 dimensiones y 5 niveles, evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga, escala de ansiedad y depresión hospitalaria y el cuestionario WPAI en dos poblaciones de pacientes: conjunto de análisis aleatorizado (RAS, pacientes aleatorizados a T2T o SoC en la semana 16 y completaron la semana 48) y RAS modificado (mRAS, pacientes que entraron en el período de extensión a largo plazo [LTE] en la semana 48). En la semana 16, un total de 440 pacientes fueron aleatorizados a los brazos de T2T (n = 219) o SoC (n = 211); 366 pacientes (83 %) completaron el seguimiento hasta la semana 48. De éstos, 323 pacientes ingresaron al LTE y 258 pacientes completaron 104 semanas de tratamiento. En la población con RAS, los porcentajes de pacientes que alcanzaron la respuesta y la remisión del IQDB fueron significativamente diferentes entre los brazos de tratamiento en las semanas 16 y 48. En la población general con mRAS, la respuesta y la remisión del IBDQ aumentaron con el tiempo desde las semanas 16 a la 104. En ambas poblaciones, se observaron mejoras desde el inicio en todas las mediciones de HRQoL en la semana 16 y se mantuvieron hasta la semana 48 o la semana 104, respectivamente. Además, en ambas poblaciones, se observaron mejoras desde el inicio en los brazos T2T y SoC en las semanas 16, 48 o 104 en los dominios WPAI. El estudio concluye que ustekinumab fue efectivo para mejorar las mediciones de HRQoL y WPAI durante un período de dos





años. Las limitaciones del ECA son las siguientes: no se realizaron pruebas estadísticas entre los grupos T2T y SoC en la población mRAS y no se consideraron subgrupos adicionales para análisis posteriores. Durante el tratamiento LTE, se realizaron ajuste de dosis en función a los objetivos clínicos, endoscópicos y de biomarcadores, por consiguiente, la relación de respondedores y o respondedores clínicos con medidas de CVRs sería difícil de interpretar.



Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) actualmente, en el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con EC activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infliximab y adalimumab), con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción, cursan con terapia de soporte de reinducción de ustekinumab al no contar con otra alternativa de tratamiento; 2) las GPC recomiendan ustekinumab como una opción para el mantenimiento de la remisión de la EC, tanto en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional como aquellos con respuesta inadecuada a anti-TNF; 3) las ETS recomiendan ustekinumab en EC moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional o a anti-TNF, además, indican que la elección entre ustekinumab y otros agentes biológicos debe de ser individualizada para cada paciente, y que en caso exista más de una opción de tratamiento debería de elegirse la menos costosa, por otro lado, mencionan que financiadores de Estados Unidos y Europa cubren ustekinumab, mientras que un análisis de impacto presupuestario de Argentina brindó un resultado razonable de su introducción para su contexto; 4) la RS y los ECA identificados son de alta confianza o bajo riesgo de sesgo y muestran que ustekinumab durante la fase de mantenimiento en la población de interés brinda un beneficio mayor en alcanzar la remisión de la enfermedad al año de tratamiento, así como un adecuado perfil de seguridad en comparación con el placebo, además, los estudios de extensión muestran que la eficacia y seguridad se mantiene durante 5 años de tratamiento; 5) el costo de oportunidad que resultaría de aprobar el uso de ustekinumab en la institución sería favorable ya que la tecnología sanitaria en evaluación cuenta con un perfil adecuado de eficacia y seguridad con evidencia de alta calidad, además de poder ser administrado por vía subcutánea, lo que podría tener un impacto positivo en la preferencia del paciente.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de ustekinumab para el tratamiento en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infliximab y adalimumab), con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo



establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. 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.



VII. 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>.
- 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.
- Best, W. R., J. M. Beckett, 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.
- 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): 978-96. <https://doi.org/10.1111/apt.15174>.
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud, CONETEC. 2021. «Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°4 Ustekinumab en Enfermedad de Crohn.» <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-4-ustekinumab.pdf>.
- D'Amico, Ferdinando, Laurent Peyrin-Biroulet, y Silvio Danese. 2022. «Ustekinumab in Crohn's Disease: New Data for Positioning in Treatment Algorithm». *Journal of Crohn's and Colitis* 16 (Supplement_2): ii30-41. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijac011>.
- 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». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012804.pub2>.
- EMA. 2018. «Guideline on the Development of New Medicinal Products for the Treatment of Crohn's Disease».
- Feuerstein, Joseph D., Edith Y. Ho, Eugenia Schmidt, Harminder Singh, Yngve Falck-Ytter, Shanaz Sultan, Jonathan P. Terdiman, et al. 2021. «AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease». *Gastroenterology* 160 (7): 2496-2508. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.022>.
- Gajendran, Mahesh, Priyadarshini Loganathan, Anthony P. Catinella, y Jana G. Hashash. 2018. «A Comprehensive Review and Update on Crohn's Disease». *Disease-a-Month* 64 (2): 20-57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.
- Koh, Seong-Joon, Sung Noh Hong, Soo-Kyung Park, Byong Duk Ye, Kyeong Ok Kim, Jeong Eun Shin, Yong Sik Yoon, et al. 2022. «Korean Clinical Practice Guidelines on Biologics for Moderate to Severe Crohn's Disease». *Intestinal Research* 21 (1): 43-60. <https://doi.org/10.5217/ir.2022.00029>.
- 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* 68 (Suppl 3): s1-106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.

Macaluso, Fabio Salvatore, Claudio Papi, Ambrogio Orlando, Stefano Festa, Daniela Pugliese, Stefanos Bonovas, Claudia Pansieri, et al. 2023. «Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology». *Digestive and Liver Disease* 55 (4): 442-53. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.01.155>.

Panaccione, Remo, A Hillary Steinhart, Brian Bressler, Reena Khanna, John K Marshall, Laura Targownik, Waqqas Affif, 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>.

Panés, Julian, Séverine Vermeire, Geert R. D'Haens, Silvio Danese, Fernando Magro, Maciej Nazar, Manuela Le Bars, et al. 2023. «Ustekinumab Improves Health-related Quality of Life in Patients with Moderate-to-severe Crohn's Disease: Results up to Week 104 of the STARDUST Trial». *United European Gastroenterology Journal* 11 (5): 410-22. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12384>.

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, Jhean Gabriel Gonzáles Yovera, et al. 2020. «Epidemiología y fenotipo de la enfermedad de Crohn en un hospital de referencia en Lima Perú». *Revista de Gastroenterología del Perú* 40 (3): 230-37.

Peppercorn M., Kane. 2021. «Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults - UpToDate». 2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults>.

Regueiro, Miguel D. 2021. «Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults - UpToDate». 2021. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-low-risk-crohn-disease-in-adults>.

Sandborn, William J., Rory Rebuck, Yuhua Wang, Bin Zou, Omoniyi J. Adedokun, Christopher Gasink, Bruce E. Sands, et al. 2022. «Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial». *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 20 (3): 578-590.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.025>.

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.

Sostegni, R., M. Daperno, N. Scaglione, A. Lavagna, R. Rocca, y A. Pera. 2003. «Crohn's Disease: Monitoring Disease Activity: REVIEW: MONITORING CROHN'S DISEASE ACTIVITY». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 17 (junio): 11-17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x>.

Torres, Joana, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, Torsten Kucharzik, Javier P Gisbert, Tim Raine, Michel Adamina, et al. 2020. «ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment». *Journal of Crohn's and Colitis* 14 (1): 4-22. <https://doi.org/10.1093/ecco-iccl/jjz180>.

Zaltman, Cyrla, Heda Amarante, Marta Brenner Machado, Marcia Henriques Magalhaes Costa, Cristina Flores, Raquel Franco Leal, Santana Genoile, y Marco Zeroncio. 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>.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de ustekinumab 90 mg cada 12 semanas vía subcutánea, 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, de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

| | |
|---|---|
| Diagnóstico/ condición de salud | Pacientes críticos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infliximab y adalimumab), con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción. |
| Grupo etario | Adultos |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente | Un año |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento† | <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con diagnóstico de enfermedad de Crohn activa moderada a severa - Paciente sin respuesta clínica favorable a tratamiento sistémico convencional ni a inhibidores del TNF-alfa (infliximab y adalimumab) - Paciente con respuesta favorable a ustekinumab en fase de inducción |
| Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento† con el Anexo N° 07 | <ul style="list-style-type: none"> - Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante* - Reporte de remisión clínica (CDAI<150) - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación del RAM§) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia** del centro asistencial, de corresponder |
| Criterios para la suspensión del medicamento‡ | <ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable - Otros, según información de etiqueta del producto |

*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. DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

‡ Las contraindicaciones para el uso de ustekinumab señaladas en la ficha técnica aprobada por DIGEMID son: i) hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación, ii) Infecciones activas clínicamente importantes, por ejemplo, tuberculosis activa. Adicionalmente, la ficha técnica de ustekinumab señala que las reacciones adversas que llevan a discontinuar el tratamiento incluyen: i) hipersensibilidad grave incluida la anafilaxia, ii) Infecciones e infestaciones, iii) trastornos del sistema inmunológico, iv) trastornos psiquiátricos; v) trastornos del sistema nervioso; vi) trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos; vii) trastornos gastrointestinales; viii) trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ix) trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo; x) trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Para más detalle revisar en extenso la ficha técnica de ustekinumab aprobada por DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/Biológicos/FT_PB_BE00718_V01.pdf
 CDAI: Índice de actividad de enfermedad de Crohn (por sus siglas del inglés, "Crohn Disease Activity Index").

§RAM: Reacción adversa a medicamentos

**Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/09/RS_002-IETSI-2019.pdf)

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Base de datos | PubMed Fecha de búsqueda: 17 de mayo de 2023 | | Resultado |
|---------------|---|--|-----------|
| Estrategia | #1 | ("crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn s disease"[Title/Abstract] OR "crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohns disease"[Title/Abstract] OR "crohn s enteritis"[Title/Abstract]) AND ("Ustekinumab"[MeSH Terms] OR "Ustekinumab"[Title/Abstract] OR "Stelara"[Title/Abstract]) | 790 |

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library Fecha de búsqueda: 17 de mayo de 2023 | | Resultado |
|---------------|---|--|-----------|
| Estrategia | #1 | MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees | 2511 |
| | #2 | ("Crohn's disease"):ti,ab,kw | 5374 |
| | #3 | MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees | 2511 |
| | #4 | ("Crohns disease"):ti,ab,kw | 577 |
| | #5 | (Crohn's Enteritis):ti,ab,kw | 213 |
| | #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 5537 |
| | #7 | MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees | 286 |
| | #8 | ("ustekinumab"):ti,ab,kw | 1112 |
| | #9 | (Stelara):ti,ab,kw | 95 |
| | #10 | #7 OR #8 OR #9 | 1116 |
| | #11 | #6 AND #10 | 238 |

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

| Base de datos | LILACS Fecha de búsqueda: 17 de mayo de 2023 | | Resultado |
|---------------|---|---------------------------------|-----------|
| Estrategia | #1 | (mh:(Ustekinumab)) OR (Stelara) | 8 |