

SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

I.RESUMEN

II.INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-

TÍTULO: Eficacia y seguridad de Ustekinumab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a severa.

RESUMEN

El presente informe evalúa la eficacia, seguridad, costos y aspectos de implementación de Ustekinumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) moderada a severa en pacientes adultos refractarios o intolerantes a terapias convencionales o a agentes anti-TNF, en el subsector estatal de la provincia de Mendoza. La evidencia científica recolectada indica que: la tasa de remisión con Ustekinumab es de 54,9% y 45,2% según esquema de dosis, aunque la respuesta disminuye progresivamente en el seguimiento a largo plazo (5% anual); mejoraría la calidad de vida relacionada con la salud, reduciría la necesidad de cirugías abdominales mayores, en comparación con placebo. Ustekinumab presentó una tasa de eventos adversos graves de 19,3, de infecciones 99,8 y de infecciones graves 3,9 c/100 pacientes-año, por lo que se requiere un seguimiento clínico estricto. La tecnología supone un uso elevado de recursos para la población identificada, por ser Ustekinumab un medicamento de alto precio. Si bien este valor podría verse parcialmente compensado por la reducción de hospitalizaciones, complicaciones y procedimientos quirúrgicos, no se ha valorado dicha compensación en los costos. Entre los aspectos de implementación se requiere un protocolo de monitoreo del paciente bajo tratamiento con el fin de evaluar la respuesta clínica y de seguridad, optimización del costo de la droga, prescripción médica por especialista, estricta gestión de cadena de frío; así como el registro de los pacientes para evaluar resultados en la práctica real, dichos aspectos son requeridos para disminuir la brecha de resultados en el paciente. Ustekinumab sería una alternativa terapéutica en pacientes con EC moderada a severa que no responden a anti-TNF, con probables beneficios clínicos y de calidad de vida. Se trata de una medicación no exenta de eventos adversos que deben ser considerados al momento de indicar y/o sostener el tratamiento.

I. INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-

EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN MODERADA A SEVERA

El presente Informe de Evaluación se elabora considerando la consulta recibida respecto de la pertinencia de incorporación de Ustekinumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn moderada a severa que no responden o son intolerantes al tratamiento habitual o anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) en tercer nivel de atención, del subsector estatal de la Provincia de Mendoza.

Contenido

1-Introducción	2
2- Consulta recibida	3
3- Tecnología	4
4- Objetivo y pregunta de investigación	5
5- Metodología	7
6- Resultados	7
7- Aspectos de Implementación	13
8- Conclusión	14

1-Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, idiopática asociada a factores inmunológicos, genéticos y ambientales, que puede afectar de forma severa la calidad de vida con periodos de actividad y de remisión.¹ Tiene una distribución bimodal, con dos picos de incidencia: entre los 20 y 30 años, y entre los 50 y 70 años.²

La prevalencia de EC en el mundo es variable según la región. En Latinoamérica, la prevalencia es de 15,45 a 18,43 por 100.000 habitantes, y la incidencia de 0,24 a 0,66 por 100.000 personas-año.^{3,4} En Argentina, un estudio en la provincia de Córdoba informa una prevalencia de 9,23 casos/100.000 habitantes (IC95%: 9,2 a 9,3); y una incidencia de 0,65 casos/100.000 persona-año (IC95%: 0,64 a 0,66).⁵ En Argentina, se considera una Enfermedad poco Frecuente (EPOF), bajo la ley Nacional 26.689.⁶

La EC tiene elevada morbilidad y hospitalizaciones frecuentes; puede asociarse a incapacidad laboral y altos costos en salud.⁷ La mayoría de los pacientes, de edad joven al momento del diagnóstico, presentan una evolución progresiva de la enfermedad, sobre todo cuando hay compromiso intestinal extenso, enfermedad perianal-rectal grave, entre otras. Las complicaciones intestinales pueden ser estenosis, fístulas y abscesos, pudiendo requerir cirugía en el 30-55% de los casos en el curso de 10 años. La forma fistulizante perianal se presenta hasta en un 25% de los pacientes y, si se presenta al momento del diagnóstico, puede indicar una evolución clínica más grave. El riesgo de neoplasia aumenta con la duración y la extensión de la enfermedad.⁸

La enfermedad se clasifica según su actividad en Remisión, Enfermedad leve, Enfermedad moderada o Enfermedad severa según el Índice de actividad de enfermedad de Crohn (CAI, por sus siglas en inglés). Se calcula a partir de parámetros como los síntomas del paciente, el número de deposiciones, el dolor abdominal, la presencia de masas o la fatiga, así como otros factores como el peso y la hemoglobina. Una puntuación alta en el CAI indica una enfermedad más grave. Las resecciones intestinales y cirugías son frecuentes en los pacientes severos.⁸

El enfoque terapéutico es individualizado, con el objetivo de lograr la normalización o, al menos, una mejora sustancial de los indicadores objetivos de inflamación de la mucosa, remisión clínica y endoscópica.^{8,9}

Entre los medicamentos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad se incluyen: 5-aminosalicilatos (5-ASA); esteroides; inmunomoduladores, terapia biológica como los anti-TNF- α (infliximab, adalimumab y certolizumab pegol), antiintegrinas, probióticos, antibióticos y los anti- interleucina (IL) 12/23 subunidad p40.^{8,10}

Se utilizan agentes anti-TNF para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC con actividad moderada a grave. Aproximadamente entre el 20% y el 30% de éstos experimentan una falta de respuesta primaria a las terapias anti-TNF- α , y entre el 30% y el 40% de los respondedores dejan de responder o presentan intolerancia (no respondedores secundarios) durante el primer año de tratamiento.^{8,10}

Ustekinumab está aprobado para pacientes adultos con EC moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a anti-TNF- α o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.^{10,12}

2- Consulta recibida

En la tabla 1 se detalla la consulta recibida.

Tabla 1: Consulta recibida sobre tecnología sanitaria.

SOLICITANTE	CONSULTA RECIBIDA	PROBLEMA DE SALUD
Establecimiento del tercer nivel de atención, del Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza (Hospital Lagomaggiore)	Incorporación de Ustekinumab en el tratamiento de Enfermedad de Crohn moderada a severa	Enfermedad de Crohn moderada- severa en pacientes adultos que no responden a la terapia con anti-TNF- α

Nota: Anti-TNF- α : terapia biológica anti factor de necrosis tumoral alfa

Se realiza el presente informe rápido de evaluación de Tecnología Sanitaria en el marco de su utilización en el tercer nivel de atención, del subsector estatal de la Provincia de Mendoza (Hospitales Central y Lagomaggiore).

3- Tecnología

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 anti-p40 que inhibe la actividad de las IL 12 y 23, implicadas en la fisiopatogenia de EC.^{12,14} Se administra una dosis de inducción por vía endovenosa, de 260 a 520 mg según el peso del paciente (aproximadamente 6 mg/kg), durante al menos 1 hora, seguido de inyecciones subcutáneas de 90 mg cada 12 semanas, para el mantenimiento. Ustekinumab debe ser refrigerado a una temperatura de 2 a 8 °C. Los pacientes que pierden respuesta con la administración cada 12 semanas pueden verse favorecidos con un aumento en la frecuencia de administración, cada ocho semanas y se debe suspender en caso de ausencia de beneficio en la semana 16. Habitualmente se administra concomitantemente con corticoides y/o inmunomoduladores.¹²

En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) lo aprobó en el año 2019 (Disposición N° 2197/19) para su uso en pacientes adultos con EC activa, moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a los anti-TNF- α , o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.^{12,14,15}

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, del inglés Food and Drug Administration) de los Estados Unidos la aprobó en el año 2009 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severa.¹⁶ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés European Medicine Agency) lo aprobó el 16 de enero de 2009 para el tratamiento de enfermedad de Crohn sin respuesta a otros tratamientos.¹⁷

En Argentina, el laboratorio Janssen comercializa la especialidad medicinal Stelara en cuatro presentaciones según dosis y vía de administración. Los biosimilares no están disponibles en Argentina.^{18,19} En la Tabla 2 se muestran las presentaciones y el precio de venta.

Tabla 2: Presentaciones comerciales de Ustekinumab en Argentina.²⁰

Laboratorio productor	Presentación comercial	Autorización ANMAT	Presentación	Precio unitario (\$ARG)
Janssen	Stelara	Disposición ANMAT DI-2019-21977-APN-ANMAT#MSYDS	130mg/26ml vial EV	13.739.857,49
Janssen	Stelara	Disposición ANMAT DI-2019-21977-APN-ANMAT#MSYDS	45mg/0.5 ml vial +j.prell	13.156.680,36
Janssen	Stelara	Disposición ANMAT DI-2019-21977-APN-ANMAT#MSYDS	90mg/1ml autoinyector	13.739.857,49
Janssen	Stelara	Disposición ANMAT DI-2019-21977-APN-ANMAT#MSYDS	90mg/1ml vial+jga.prell.	13.739.857,49

4- Objetivo y pregunta de investigación

- Evaluar la eficacia y seguridad de Ustekinumab para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa sin respuesta a agentes anti-TNF- α .
- Estimar el costo de la incorporación de Ustekinumab en la provincia de Mendoza.

Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de Ustekinumab en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn moderada a severa sin respuesta a agentes anti-TNF- α ?
- ¿Cuál es el costo de Ustekinumab para la población destinataria?
- ¿Existen aspectos de implementación al considerar su utilización?

Tabla 3: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.

POBLACIÓN	Pacientes adultos con diagnóstico de Enfermedad de Crohn moderada, severa sin respuesta al tratamiento con anti-TNF- α , atendidos en el subsector estatal
INTERVENCIÓN	Ustekinumab sumado a la terapia habitual
COMPARADOR	Terapia habitual: 5-aminosalicilatos (5-ASA), esteroides sistémicos (prednisona, prednisolona) o de acción tópica (budesonide), inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), terapia biológica como los anti-TNF- α (infliximab, adalimumab y certolizumab pegol), probióticos, antibióticos y cirugía.
RESULTADOS	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Remisión de la enfermedad según la escala CDAI de evaluación de la actividad de la enfermedad → Calidad de vida → Complicaciones asociadas a la enfermedad <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Incidencia de eventos adversos graves → Número de muertes asociadas al tratamiento
ESTUDIOS (criterios de inclusión)	Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura

PICO: población, intervención, comparador y resultados (por outcome del inglés).

CDAI: Índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI, por sus siglas en inglés) es una escala de evaluación de la actividad de la enfermedad. El valor es entre 0 y 600 puntos, a mayor puntaje, mayor actividad.

La enfermedad se clasifica según actividad como moderada cuando el puntaje CDAI se encuentra entre 221 y 450 puntos, severa cuando es mayor a 450 puntos y remisión de la enfermedad a un valor menor a 150 puntos. Se considera respuesta clínicamente significativa a una mejoría entre 70 y 100 puntos.^{10,13}

Se considera Remisión endoscópica a la ausencia de ulceración con mínimas anomalías mucosas en la ileocolonoscopia. Remisión histológica se refiere a la ausencia de células inflamatorias, en particular neutrófilos, en la biopsia de la mucosa.¹³

5- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), Revisiones sistemáticas (RS), Metaanálisis, guías clínicas, informes de ETS, Evaluaciones económicas y políticas de cobertura en bases de datos, como Pubmed, Cochrane, Epistemonikos y LILACs. Se aplicó filtro de edad, adultos de 18 años o más. Se aplicó la siguiente estrategia de búsqueda: ((Ustekinumab[Mesh] OR Stelara[tiab]) OR Ustekinumab[tiab]) AND Crohn[tiab].

Se consultaron fuentes de agencias de ETS de la Región (BRISA) e internacionales (NICE, CONETEC-Argentina, IECs-Argentina, CONITEC-Brasil), fuentes regulatorias (ANMAT, FDA, EMA).

Se hicieron consultas con los solicitantes, se consultaron las presentaciones comerciales y su precio en Argentina, y se estimó el costo del tratamiento considerando la población candidata a la medicación en el sistema público estatal de la provincia de Mendoza.

6- Resultados

6-1 Búsqueda bibliográfica

Se encontró un total de 20 artículos en Pubmed, 2 revisiones sistemáticas en Cochrane, 10 publicaciones en LILACs y 80 artículos en Epistemonikos. Se descartaron estudios duplicados y los que no cumplían con los criterios de inclusión (ECCA, RS, Metaanálisis, guías clínicas, informes de ETS). Se seleccionó: dos (2) revisiones sistemáticas/metaanálisis, tres (3) ECCA, un (1) estudio de extensión/seguimiento, cinco (5) Guías de práctica clínica y cinco (5) Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

6-2 Efectos para la salud: eficacia y seguridad

En un metanálisis en red, se encontró que en 759 pacientes con EC moderada a severa con exposición previa a agentes biológicos tratados con Ustekinumab comparado con placebo de un total de 2.479, la remisión clínica tuvo un OR de 2,55 (95% IC: 1,39-4,69%).²¹ Para el mismo desenlace, en un estudio de seguimiento a 5 años, IM-UNITI, la tasa de remisión fue del 54,9% y del 45,2% según el esquema de dosis recibido (cada 8 o 12 semanas, respectivamente). Esta respuesta en este estudio fue disminuyendo un 5% cada año de seguimiento, independientemente del esquema de tratamiento utilizado.²²

En el desenlace de calidad de vida relacionada a salud (CVRS), se encontró mejoría de la misma a las 8 semanas de tratamiento con la dosis de Ustekinumab de 6 mg/kg y también con la dosis de 130 mg, comparadas con placebo del 54,8%, 46,9% frente a 36,5% del placebo en el estudio UNITI-1 respectivamente; y 68,1%, 58,7% frente a 41,1%, respectivamente en el estudio UNITI-2; $p < 0,05$. En la semana 44, se mantuvieron las mejoras en la calidad de vida con Ustekinumab.²³

En el desenlace calidad de vida de pacientes con EC moderada a grave en tratamiento con Ustekinumab en el estudio STARDUST de Panés y col, se encontró una mejora en los resultados de las escalas de calidad de vida y la productividad laboral durante un período de 2 años, en los pacientes que recibieron tratamiento a dosis estándar y en los que se ajustó el tratamiento según la mejoría endoscópica.²⁴

En un metaanálisis referido a escalamiento de dosis de Ustekinumab para pacientes con EC grave-severo, Rehman y col, reportó una remisión clínica del 51% (IC del 95%: 42-59%), remisión endoscópica en el 33% (IC del 95%: 24-42%), y requerimiento de cirugía del 8% de los pacientes.²⁵ Este último valor es menor al 30-55% reportado en la literatura.⁸

La incidencia de eventos adversos graves (tasa de evento por 100 pacientes-año durante 5 años), en el estudio de extensión IM-UNITI, fue similar en todos los que recibieron Ustekinumab comparado con placebo para todos los eventos adversos (440,3 frente a 327,6). Así también para eventos adversos graves (19,3 frente a 17,5): infecciones tales como absceso anal, neumonía y diverticulitis, (99,8 frente a 93,8) e infecciones graves (3,9 frente a 3,4) como absceso abdominal, pielonefritis, sepsis y colecistitis. Se notificó un caso de tuberculosis activa hasta la semana 96.²²

En el estudio UNITI 1 se documentaron eventos adversos graves tanto en la fase de inducción (0-8 semanas) como en la fase de mantenimiento (8-36 semanas) del tratamiento. En inducción, el 5,8% de los pacientes experimentaron eventos adversos serios como alteraciones gastrointestinales, eventos relacionados con la enfermedad de Crohn, dolor abdominal, estenosis ileal y anal, proctalgia y hemorragia rectal, e infecciones graves (infección por *Clostridium difficile*, gastroenteritis viral, infección del tracto urinario, absceso anal y absceso vaginal). En mantenimiento el 17,1% desarrolló eventos adversos serios como desórdenes gastrointestinales e infecciones. Un paciente desarrolló un carcinoma basocelular.¹¹

En el desenlace número de muertes asociadas al tratamiento, en el estudio IM-UNITI se reportaron 6 fallecimientos en los grupos de tratamiento. Las causas descritas fueron: muerte súbita, paro cardiorrespiratorio, suicidio, insuficiencia renal terminal, infarto agudo de miocardio y shock séptico.²²

En la tabla 4 se detallan las características de los estudios seleccionados.

Tabla 4: Resumen de estudios seleccionados

Estudios	Criterio de inclusión y exclusión Población	Intervención y comparador	Resultados	Observaciones
Singh S., y col. 2021 doi:10.1016/S2468-1253(21)00312-5	Adultos. EC moderada-grave. Revisión sistemática y metaanálisis en red. Ensayos clínicos controlados aleatorizados inducción y/o mantenimiento. Criterio de valoración principal: remisión clínica	Tratamiento con anti-TNF- α , anti integrinas, anti IL-12/23p40 o anti-IL23p19, comparado con placebo o un comparador activo.	Comparación de Ustekinumab con placebo (N=759. Estudios UNITI y CERTIFI) OR remisión clínica fue 2,55 (95% IC: 1,39- 4,69).	Estimaciones a través de evidencia indirecta.
Sandborn W.J. y col. UNITI 1. 2012 doi:10.1056/NEJMoa1203572	Adultos. EC moderada-grave resistente al tratamiento con anti- TNF- α . Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Inducción: 8 semanas, 526 pacientes. Mantenimiento: 28 semanas, 364 pacientes.	Inducción: Ustekinumab EV (1, 3 o 6 mg/kg de peso) o placebo. Mantenimiento : Ustekinumab 90 mg SC o placebo.	Remisión clínica del 36,6%, 34,1% y 39,7% con 1, 3 y 6 mg/kg de Ustekinumab vs 23,5% placebo (p = 0,005 contra grupo de 6 mg). Mantenimiento: Remisión clínica del 41,7% frente a 27,4% con placebo, p = 0,03.	Diferencias en el CDAI basal entre los grupos placebo y 1mg/kg Ustekinumab vs 3mg/kg y 9 mg/kg. 63,9% completaron el estudio hasta la semana 36. 30,4% interrumpieron el tratamiento sin seguimiento posterior.
Feagan B.G., y col. UNITI 2. 2016 doi:10.1056/NEJMoa1602773	Adultos. EC moderada-grave resistente a tratamiento estándar. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. N=628 sujetos.	Dosis única Ustekinumab EV (130 mg o 6 mg/kg de peso) o placebo.	Remisión clínica con Ustekinumab 51,7% y 55,5% con dosis de 130mg o 6mg/kg. 28,7% placebo. p < 0,001 para ambas dosis.	68,6% de los pacientes no recibieron anti-TNF- α . Posibilidad de inclusión de sujetos con enfermedad menos refractaria.
Sandborn WJ, y col. IM-UNITI 2022 doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025	Adultos. EC moderada-grave resistente al tratamiento con anti-TNF- α que participaron del estudio UNITI 2-UM UNITI. Estudio de extensión, aleatorizado, doble ciego. N=397 sujetos. En la semana 44 se retira enmascaramiento hasta semana 252.	Ustekinumab SC (90 mg cada 8 o 12 semanas) o placebo SC.	Remisión clínica: - Semana 44: 77,4% y 84,1% Ustekinumab cada 12 o cada 8 semanas. - Semana 252: 34,4% en cada 8 semanas y del 28,7% en el grupo cada 12 semanas. Tasa de eventos adversos similares en los grupos placebo y Ustekinumab.	Pérdida de seguimiento del 52,3%. Proporción de pacientes en remisión en cada grupo disminuyó un 5% cada año, desde el primer hasta el quinto año.
Sands B, y col. 2018 doi: 10.1093/ecco-jcc/jyy055	Adultos. EC moderada-grave con respuesta inadecuada o intolerancia a los anti-TNF- α (UNITI-1) o a tratamiento convencional (UNITI-2).	Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal [IBDQ] y	Semana 8: Ustekinumab 6 mg/kg o 130 mg vs placebo mejoría de IBDQ (UNITI-1: 54,8%, 46,9	Hubo pérdida de seguimiento descrita en los estudios pivotaes del 52,3% a 5 años.

		Encuesta de Salud Breve de 36 ítems [SF-36].	% frente a 36,5%; UNITI-2: 68,1%, 58,7% frente a 41,1%; p < 0,05). Mantuvo mejoría en la semana 44	
--	--	--	--	--

Informes de ETS

Una evaluación de ETS realizada en Argentina en 2020, evaluó eficacia y seguridad de Ustekinumab, hallando superioridad frente a placebo pero escasa evidencia comparado con otros agentes biológicos. Su beneficio fue valorado como considerable, pero con un costo-efectividad incierto. Los desenlaces evaluados fueron: disminución de tasa de complicaciones secundarias a la enfermedad, disminución del porcentaje de cirugías, remisión clínica, respuesta clínica, remisión valorada por endoscopia, remisión histológica, número de muertes asociadas al tratamiento e incidencia de eventos adversos graves.²⁶

Un informe de CONETEC Argentina 2021 concluye que Ustekinumab es superior a placebo en alcanzar la remisión al año de tratamiento. Se consideró que el costo era razonable para los criterios de referencia estimados en el informe y los costos incrementales eran parcialmente contrarrestados por el ahorro de los costos de los tratamientos subsecuentes.¹³

Un informe de CONITEC Brasil del 2023 y de IETSI de Perú del mismo año concluyen que la tecnología debe ser incorporada a la asistencia pública de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa con falta de respuesta a agentes anti-TNF- α .^{27,28}

En Chile, el Ministerio de Salud realizó una evaluación de Ustekinumab donde concluyen que es favorable con respecto a la eficacia en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa cuando no han respondido al tratamiento con anti-TNF- α , pero desfavorable con respecto al costo ya que excede el costo de los tratamientos garantizados por este Sistema de Protección Financiera.²⁹

Guías clínicas y recomendaciones

La Guía de la Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda en forma condicional con una calidad de la evidencia y una magnitud de efecto moderada, el uso de Ustekinumab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave.³⁰ La experiencia clínica sugiere que Ustekinumab es bien tolerado, puede utilizarse tras el fracaso del tratamiento con análogos de purina o del tratamiento anti-TNF- α . Esto concuerda con las recomendaciones del Colegio Americano de Gastroenterología (recomendación fuerte), con las Guías NICE del 2019, con la Guía de Práctica clínica de la Sociedad Italiana de Gastroenterología, la guía de la Organización Europea de Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.^{8,31,32,33}

6-3 Estimación de costo de la tecnología

Se estima que un paciente adulto con peso promedio de 70 Kg requiere para la inducción (primera dosis) 4,7 (5) viales (6mg/Kg, 420mg) EV. Luego, se necesitan 4 viales SC adicionales como esquema de tratamiento anual de mantenimiento (dosis de 90 mg cada 12 semanas). La estimación de costos alcanza los \$ARG 123.658.717,41 en el primer año en el subsector estatal.^{8,12} . Tabla 5

Tabla 5: Estimación del costo de tratamiento anual con Ustekinumab de un paciente con enfermedad de Crohn moderada a severa.

Ustekinumab	Miligramos totales requeridos	Cantidad de viales	Precio unitario de venta al público*	costo total en pesos argentinos
Fase inducción	420 mg	5	\$ARG 13.739.857,49	\$ARG 68.699.287,45
Fase mantenimiento	360 mg	4	\$ARG 13.739.857,49	\$ARG 54.959.429,96
TOTAL	780 mg	9	-----	\$ARG 123.658.717,41

* Nota: Fuente del precio, alfa**beta.net** al 15/09/2025¹⁸

Según la consulta con especialistas del Hospital Lagomaggiore y Hospital Central de Mendoza, actualmente existen 9 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn en el tercer nivel del subsector estatal de Mendoza candidatos a recibir Ustekinumab. La estimación de costos totales para el primer año de tratamiento en el subsector estatal sería de \$ARG 1.112.928.456,69.

7- Aspectos de Implementación

La evidencia recolectada en este informe sugiere que para que se cumplan los objetivos del tratamiento se deberán considerar los siguientes aspectos de implementación:

- Desarrollo e implementación de un protocolo de monitoreo del paciente bajo tratamiento con el fin de evaluar la respuesta clínica y de seguridad, cuantificando el Índice de actividad de enfermedad de Crohn CDAI, y los eventos de seguridad incluyendo Eventos Adversos (EA), EA graves, infección, infecciones graves y EA que conducen a la interrupción del tratamiento.
- Optimización del costo del medicamento para lograr un impacto presupuestario asequible. El alto precio del mismo puede generar una presión presupuestaria significativa.
- Prescripción médica por especialista, medios para lograr la trazabilidad de la prescripción y la entrega oportuna del medicamento. Se requiere una estricta gestión de la cadena de frío. Aplicación de circuito de dispensación que garantice la accesibilidad y disponibilidad del medicamento, para asegurar el cumplimiento de una administración sostenida.
- Registro o padrón poblacional activo sobre Enf. de Crohn en la provincia, que documente datos sobre la respuesta y resultados en los pacientes, continuidad o suspensión del tratamiento, información epidemiológica actualizada de personas con EC moderada-severa sin respuesta a fármacos anti-TNF- α en el sistema estatal de salud y demás subsistemas.

8- Conclusión

Ustekinumab sería una opción terapéutica en pacientes con EC moderada a severa que no responden al tratamiento con anti-TNF- α . Existirían beneficios como mitigar los efectos del avance de la enfermedad, aproximadamente la mitad de los pacientes con EC moderada a severa que no responden a anti-TNF- α lograrían remisión clínica, disminuirían el requerimiento de cirugías abdominales mayores y lograrían mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud.

Se trata de una medicación no exenta de eventos adversos serios que deben ser considerados al momento de indicar y/o sostener el tratamiento. Como así también considerar que la respuesta clínica entre los respondedores puede disminuir en el curso del tiempo, independientemente del esquema de dosis utilizado. Se requiere vigilancia activa de cada paciente, de su respuesta clínica y posibles efectos adversos, de tal manera que si no hubiera respuesta clínica, se suspenda el mismo.

Ustekinumab es una medicación de alto precio; sin embargo, sus beneficios entre los pacientes respondedores podrían significar una compensación de costos, aspecto que no ha sido valorado en este informe.

Su utilización, tanto por sus posibles beneficios clínicos, las características de la población destinataria (personas jóvenes con enfermedad crónica, bajo cobertura estatal, con compromiso de la calidad de vida) y recursos presupuestarios, requiere el cumplimiento de aspectos de implementación previamente citados y un uso bajo indicación con criterios específicos (pacientes con EC moderada severa refractarios a tratamiento sin respuesta a agentes anti-TNF- α), optimización del precio del medicamento y el seguimiento de los pacientes por equipos especializados.

9- Bibliografía

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
2. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2002;31(1):1-20. doi:10.1016/S0889-8553(01)00002-4
3. Ciapponi A, Virgilio SA, Berrueta M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Mexico and Colombia: Analysis of health databases, mathematical modelling and a case-series study. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0228256. doi:10.1371/journal.pone.0228256
4. Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Health Reg Issues*. 2018;17:126-134. doi:10.1016/j.vhri.2018.03.010
5. Balderramo D, Trakal J, Herrera Najum P, et al. High ulcerative colitis and Crohn's disease ratio in a population-based registry from Córdoba, Argentina. *Dig Liver Dis*. 2021;53(7):852-857. doi:10.1016/j.dld.2021.01.006
6. Enfermedades poco frecuentes. Argentina.gob.ar. July 12, 2019. Accessed July 31, 2025. <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/enfermedades-poco-frecuentes>
7. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-272.e11. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.063

8. Lichtenstein GR, Loftus EV, Afzali A, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2025;120(6):1225. doi:10.14309/ajg.0000000000003465
9. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
10. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease | New England Journal of Medicine. Accessed August 19, 2025. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602773>
11. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease | New England Journal of Medicine. Accessed August 19, 2025. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1203572>
12. Disposición 1983/2023 ANMAT. Published online October 5, 2023. https://boletin.anmat.gob.ar/octubre_2023/Dispo_8368-23.pdf
13. Salud (CONETEC) CN de E de T de. Ustekinumab en enfermedad de crohn. Published online 2021. Accessed July 29, 2025. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/n4j57>
14. ANMAT. Disposición ANMAT DI-2019-21977-APN-ANMAT#MSYDS. Published online 2019. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYDS_2197-19.pdf
15. ANMAT. Disposición 0101/15 ANMAT Stelara. Published online 2015.
16. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Accessed August 26, 2025. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761044>
17. Stelara | European Medicines Agency (EMA). August 20, 2018. Accessed August 26, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
18. Ustekinumab precio Grupo Alfa Beta. Accessed September 11, 2025. <https://www.alfabeta.net/precio/srv>
19. Ustekinumab drugs.com. Drugs.com. Accessed September 11, 2025. <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=ustekinumab>
20. STELARA IV PRECIO. Accessed August 19, 2025. <https://www.alfabeta.net/precio/stelara-iv.html>

21. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):1002-1014. doi:10.1016/S2468-1253(21)00312-5
22. Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578-590.e4. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025
23. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease - PubMed. Accessed September 11, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726939/>
24. Panés J, Vermeire S, D'Haens GR, et al. 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 Gastroenterol J*. 2023;11(5):410-422. doi:10.1002/ueg2.12384
25. Rehman MEU, Tahir A, Hussain A, et al. Efficacy of Dose Escalation of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Princ Pract*. 2025;34(3):226-237. doi:10.1159/000543831
26. IECS. Ustekinumab en Enfermedad de Crohn. Published online 2020.
27. Saúde (CONITEC) CN de I de T no SÚ de. Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave. Published online 2023. Accessed August 19, 2025. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/y2n78>
28. Dictamen N° 035-DETS-IETSI-2023. IETSI. August 14, 2023. Accessed August 19, 2025. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-035-dets-ietsi-2023/>
29. Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria, Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE NO FAVORABLE 2023 Condición de Salud: Enfermedad de Crohn Hereditario Tecnología Sanitaria Evaluada: Certolizumab pegol, ustekinumab y vedolizumab. Published online 2023.
30. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025 - PubMed. Accessed August 19, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40550582/>
31. Overview | Crohn's disease: management | Guidance | NICE. May 3, 2019. Accessed August 19, 2025. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129>

32. Macaluso FS, Papi C, Orlando A, et al. Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis.* 2023;55(4):442-453. doi:10.1016/j.dld.2023.01.155
33. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180

Fecha de realización: septiembre de 2025

Autores y pertenencia: Gatica Cristina, Llano, Luis; Orueta, Cecilia.

Director: Álvarez Jorgelina

*Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza,

CONFLICTOS DE INTERÉS: NINGUNO DE LOS AUTORES PRESENTA CONFLICTOS DE INTERÉS CON LA TECNOLOGÍA EVALUADA

Contacto: mail: info@aets.com.ar