



NOTA TÉCNICA NÚMERO 229

Solicitante: Juíza Dra. Maria Tereza Farias
Frota da 02ª Vara da Comarca de Aquiraz.

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo:

0005142-11.2018.8.06.0034

Data: 19/02/2019

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	02
3. Eficácia do medicamento-----	2-3
4. Evidências científicas-----	3-4
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5-7
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	7-8
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	08
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	08
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	9-14
10. Custo da medicação-----	14
11. Conclusões-----	14-17
12. Referências-----	17-18



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente S.S. da Silva, 52 anos com diagnóstico de Doença de Crohn estenosante e fistulizante desde 2010 em acompanhamento no serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza(HGF) sendo solicitado pela médica gastroenterologista o uso de USTEQUINUMABE 130mg 03 frascos (uso EV) e USTEQUINUMABE 90mg 01amp SC a cada 12 semanas por tempo indeterminado.

2) Considerações teóricas

A doença de Crohn é um distúrbio inflamatório idiopático de etiologia desconhecida, com alterações genéticas, imunológicas e influências ambientais. Os sintomas marcantes da doença de Crohn incluem dor, diarreia, fadiga, perda de peso, febre, falha de crescimento, anemia, fístulas recorrentes ou ainda manifestações extraintestinais que podem também ser características da doença. A doença de Crohn é diagnosticada clinicamente. Não há verdadeiramente características patognomônicas. Critérios endoscópicos, radiográficos e histológicos com evidência de inflamação intestinal crônica estão presentes. A doença de Crohn, na maioria dos casos, é uma doença crônica, progressiva e destrutiva.

3) Eficácia do medicamento



Ustekinumab, um anticorpo monoclonal para a subunidade p40 da interleucina-12 e interleucina-23, ou seja um anticorpo que inibe IL-12 e -23, é eficaz em pacientes com DC cujos tratamentos anteriores incluíram corticosteroides, imunomoduladores ou agentes anti-TNF. A eficácia da indução da remissão tem sido demonstrada portanto, em populações tanto onde houve falha anti-TNF assim como, na falha da terapêutica convencional. Há dados de segurança em pacientes com psoríase onde se demonstra um perfil de segurança, sem aparente aumento de infecções graves ou neoplasias.

Este perfil de segurança favorável parece consistente com os dados de ensaios clínicos de ustekinumab em CD, embora com menos exposição a longo prazo acumulada, e apesar de doses mais altas terem sido usadas. Nenhum estudo comparativo comparou diretamente a eficácia de ustekinumab com vedolizumab ou com agentes anti-TNF. Na falta desses dados, a escolha do primeiro biológico fica a critério do prescritor e paciente de acordo com as preferências individuais de risco-benefício.

4) Evidências científicas

B.G. Feagan *et al* em estudo *Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease* publicado no NEJM em 2016 onde o ustekinumab foi avaliado como uma terapia de indução intravenosa em duas populações com doença de Crohn severa e moderadamente ativa. O ustekinumab também foi avaliado como terapia de manutenção subcutânea. Entre os pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, aqueles que receberam ustekinumab intravenoso tiveram uma taxa de resposta significativamente maior do que aqueles que receberam



placebo. O ustecinumab subcutâneo manteve a remissão em pacientes que tiveram uma resposta clínica à terapia de indução. (Financiado pela Janssen Research and Development; números de ClinicalTrials.gov, NCT01369329, NCT01369342 e NCT01369355.)

Segundo recomendações do ACG (*American College of Gastroenterology*) em sua Diretriz Clínica no Manejo da Doença de Crohn em Adultos (2018):

O ustecinumabe deve ser administrado em pacientes com doença de Crohn moderada a grave que falharam com o tratamento prévio com corticosteróides, tiopurinas, metotrexato ou inibidores anti-TNF, ou que não tiveram exposição prévia a inibidores anti-TNF (forte recomendação, alto nível de evidência).

Seana ML Nelson e cols em revisão sistemática da Cochrane resume as evidências atuais sobre o uso de natalizumab para indução da remissão na doença de Crohn:

Dados de alta qualidade sugerem que o natalizumab é efetivo para indução de remissão clínica e resposta em alguns pacientes com DC de moderada a grave. No entanto, nenhum dos estudos incluídos tinha o poder de detectar eventos adversos raros, mas graves, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Devido à associação com a LMP e à disponibilidade de agentes alternativos que não estão associados à LMP, não é provável que o natalizumab seja utilizado em doentes que falham na terapêutica médica atualmente disponível. O uso de natalizumabe em pacientes selecionados (por exemplo, pacientes alérgicos a diferentes produtos biológicos) precisa ser cuidadosamente considerado contra o risco potencial de desenvolvimento de LMP. Outros estudos sobre natalizumab não são prováveis de serem feitos.



5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Os fármacos e esquema de administração abaixo são disponibilizados pelo SUS segundo protocolo do Ministério da Saúde:

- ▣ **Sulfassalazina: comprimido de 500 mg**
o 2 a 4 comprimidos, VO, 8/8 horas, após as refeições.
- ▣ **Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg**
o 4 g/dia, VO, divididos de 6/6, 8/8 ou 12/12 horas.
- ▣ **Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg**
o 100 mg, infusão intermitente IV, de 8/8 horas.
- ▣ **Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg**
o 1 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições.
- ▣ **Metilprednisolona: solução injetável 500 mg**
o 1 mg/kg/dia, em bolus IV com concentração máxima de 125 mg/ml, dividido de 6/6 horas.
- ▣ **Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg**
o 20 mg/kg/dia, VO, divididos de 8/8 horas, após as refeições.
- ▣ **Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg**
O 01 comprimido, VO, de 12/12 horas, após as refeições e longe de antiácidos.
- ▣ **Azatioprina: comprimido de 50 mg**
o 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições.
- ▣ **Metotrexato: solução injetável de 50 mg**
o Tratamento de indução de remissão:
25 mg/semana, IM, de 7/7 dias.
o Tratamento de manutenção de remissão:
12,5 a 25 mg/semana, IM, de 7/7 dias.



▮ **Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg**

o Infusão IV em pelo menos 120 minutos.

o Tratamento de indução e manutenção de remissão:

5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após; é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/kg a cada 6 ou 4 semanas, a partir da semana 14 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta.

o Tratamento de DC complicada por fístula perianal complexa:

5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após; é possível aumentar para 10 mg/kg a cada 8 semanas em caso de perda de resposta a partir da semana 22 de tratamento.

▮ **Adalimumabe: seringa pré-preenchida com 40 mg**

o Injeção subcutânea (SC) no abdome inferior ou coxa.

o Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para adultos e crianças com peso maior ou igual a 40 kg:

160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada 2 semanas; é possível diminuir o intervalo de administração para adalimumabe 40 mg semanal, a partir da semana 4 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta.

o Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças com peso menor que 40 kg:

80 mg na semana 0, 40 mg na semana 2 e, após, 10 a 20 mg a cada 2 semanas.

▮ **Certolizumabe pegol: seringa pré-preenchida com 200 mg**



o Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em sítios distintos.

o Tratamento de indução e manutenção de remissão:

400 mg nas semanas 0, 2, 4, e a cada 4 semanas após.

▣ **Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg**

o 100 mg/dia, VO, 24/24 horas, após as refeições.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento ustequinumabe (nome comercial Stelara®) têm apresentações:

Solução injetável de Stelara® 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola ou 1 seringa preenchida.

Solução injetável de Stelara® 90 mg/1,0 mL em embalagem com 1 seringa preenchida.

Segundo bula do STELARA® (ustequinumabe) da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda tem indicações aprovadas pela ANVISA:

Psoríase em Placa

Stelara® é indicado no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).

Artrite Psoriásica

Stelara®, isolado ou em combinação com metotrexato, é indicado para reduzir os sinais e sintomas e melhorar a função física em adultos com



artrite psoriásica ativa, incluindo aqueles tratados previamente com agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), quando a resposta ao tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) não-biológicas foi inadequada.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há no momento incorporação do ustequinumabe para o tratamento da doença de Crohn pela CONITEC.

Em relatório de Recomendação número 337 de janeiro de 2018, Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença, os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária da plenária, realizada no dia 07/12/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a **não incorporação de ustequinumabe para o tratamento de artrite psoriásica ativa moderada a grave, devido a sua inferioridade de eficácia em relação a medicamentos anti-TNF já disponíveis pelo SUS**. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 318/2017.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento ustequinumabe não é fornecido pelo SUS.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn do Ministério da Saúde de 2017 que aborda sobre o tratamento:



TRATAMENTO DE INDUÇÃO DE REMISSÃO DA DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE

Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticosteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal. Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento.

A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. A falta de resposta clínica inicial à azatioprina pode se dever à variabilidade individual no metabolismo do fármaco por diferenças na atividade da enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT). A atividade aumentada da TPMT leva a baixa formação de 6-tioguanina e a aumento dos níveis de 6-metilmercaptipurina, com consequentes redução da eficácia e maior risco de hepatotoxicidade. Em estudos clínicos com doentes de DC, a adição de alopurinol, um inibidor da xantinaoxidase capaz de desviar o metabolismo da azatioprina para a produção de 6-tioguanina, levou a significativa diminuição da atividade da doença, possibilitando a redução da dose de corticosteroide, sem aumento de toxicidade hepática. Dessa forma, em pacientes que não respondem a



azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2,0 a 2,5 mg/kg/dia), recomenda-se considerar a associação de alopurinol, na dose de 100mg/dia, com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina. Uma vez que o metabólito ativo 6-tioguanina é também responsável por toxicidade medular, a adição de alopurinol está contraindicada em indivíduos com leucopenia prévia; pacientes em uso da associação devem ser monitorizados laboratorialmente em relação às contagens de leucócitos, semanalmente no primeiro mês e quinzenalmente no segundo mês. Ocorrendo leucopenia, recomenda-se a redução da dose de azatioprina (50% da dose atual) ou mesmo a sua suspensão, de acordo com a gravidade do caso. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses.

Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticoesteróide sem que haja recidiva dos sintomas, sendo os pacientes considerados corticodependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes corticodependentes, deve-se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou o paciente corticodependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal. Este mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteróide tanto para indução quanto para a manutenção de remissão.

Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa a corticosteróide, após 6 semanas, a azatioprina mais



alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabepegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, resposta esta definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB (4) ou poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas) se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação, ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas (3-4 vezes/dia), correspondendo a um IHB de 8 ou mais. Inexiste comparação direta entre infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro. Entretanto, com base em comparações indiretas por meio de meta-análise em rede, o infliximabe parece ser o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão em pacientes sem história de uso prévio (virgens) de imunobiológicos. Ainda, um ECR identificou superioridade da combinação infliximabe e azatioprina quando comparado a infliximabe isoladamente para a indução de remissão (IADC<150 pontos): risco relativo (RR) =1,26 (intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 1,03–1,54); NNT=9. Meta-análise de dois ECR também detectou maiores taxas de remissão livre de corticosteroide para infliximabe mais azatioprina comparado a apenas



infleximabe: NNT=9. Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, comparação indireta revelou que o adalimumabe é superior ao certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o infliximabe é provavelmente superior ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol para indução de remissão e de resposta clínica.

O vedolizumabe (anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antagonista da integrina $\alpha 4\beta 7$) teve sua eficácia na indução de remissão clínica de pacientes com DC moderada a grave testada contra placebo em dois ECR. Estudo com 368 pacientes – cerca de 50% deles com história de falha a um anti-TNF – randomizados para vedolizumabe (300 mg, intravenoso (IV), nas semanas 0 e 2) ou placebo detectou superioridade do anti-integrina na indução de IADC ≤ 150 ao cabo de 6 semanas: RR 2,15 (IC 95%: 1,09–4,24); NNT=13. Contudo, foi idêntico a placebo para o outro desfecho primário de resposta clínica (redução no IADC ≥ 100): RR1,22 (IC 95%: 0,87–1,71). Em outro ECR, 315 pacientes com história de falha a anti-TNF foram randomizados para vedolizumabe (300 mg, IV, nas semanas 0, 2 e 6) ou placebo. O estudo identificou que o vedolizumabe foi idêntico a placebo na análise do desfecho primário de indução de IADC ≤ 150 ao cabo de 6 semanas: RR 1,26 (0,72–2,20). A diferença de taxa de remissão entre os dois grupos só se tornou significativa na semana 10 de tratamento (desfecho secundário), favorecendo o vedolizumabe: RR 2,2 (1,3–3,6); NNT=7. Em suma, a única evidência consistente de eficácia para tratamento de indução com vedolizumabe em DC moderada a grave provém de desfecho secundário de um ECR e comparado a placebo. Logo, este medicamento não está indicado neste Protocolo.



Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado, considerando as condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50% a 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo os principais motivos estenoses sintomáticas, refratariedade ao tratamento clínico ou complicações com fístulas e doenças perianais. O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada, sendo que alguns advogam cirurgia antes da terapia anti-TNF em tais casos.

TRATAMENTO DE INDUÇÃO DE REMISSÃO DA DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL GRAVE A FULMINANTE

Pacientes nessa situação serão tratados preferencialmente em hospitais terciários. Devem receber hidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicados. A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução.

Inicia-se o tratamento com hidrocortisona, IV, na dose de 100 mg, de 8/8 h, se não houver contraindicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral, pode-se substituir o corticosteroide IV por 40 a 60 mg de prednisona, por via oral (VO), passando, então, os pacientes a serem tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, VO; considerando adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, conforme descrito anteriormente) ou metotrexato (25 mg, IM, 1 vez/semana), especialmente para os com recaída precoce. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Inexistem estudos controlados sobre o uso de infliximabe, certolizumabe pegol ou adalimumabe para essa situação, não sendo, portanto, recomendado neste



Protocolo. Em quadros clínicos sugestivos de sub-oclusão crônica associado à desnutrição significativa, deve-se solicitar avaliação cirúrgica deverá.

10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	R\$	R\$	R\$	R\$ 135.000(Indução)	R\$ 15.000,00(cada 8 semanas)
<p>PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo</p>					

Stelara® 45mg 01 seringa (o, 5ml) de solução de uso subcutâneo preços entre R\$14.655,00 a R\$16.660,58.

Stelara® 130mg 01 frasco-ampola com 26ml de solução de uso intravenoso (o, 5ml) de solução preço R\$45.000,00.

11) Conclusões

Em resposta aos questionamentos da magistrada:

Qual o tratamento disponibilizado pelo SUS para a doença que acomete a autora?



Os fármacos Sulfassalazina (comprimido de 500 mg), Mesalazina (comprimido de 400, 500 e 800 mg), Hidrocortisona (solução injetável de 100 e 500 mg), Prednisona (comprimido de 5 e 20 mg), Metilprednisolona (solução injetável 500 mg), Metronidazol (comprimido de 250 e 400 mg), Ciprofloxacino (comprimido de 500 mg), Azatioprina (comprimido de 50 mg), Metotrexato (solução injetável de 50 mg), Infliximabe (frasco-ampola com 100 mg), Adalimumabe (seringa pré-preenchida com 40 mg), Certolizumabe pegol (seringa pré-preenchida com 200 mg) e Alopurinol (comprimidos de 100 e 300 mg) são disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença de Crohn.

As substâncias Ustequinumabe (130mg e 90mg) encontram-se aprovadas pela ANVISA, são incorporadas ao SUS e estão disponíveis no mercado local?

O medicamento Ustequinumabe tem registro na ANVISA número 1123633940012 sob o produto Stelara® com indicação de uso como imunossupressor.

O medicamento não está incorporado ao SUS.

Ustequinumabe-Stelara® embalagens com 1 frasco ampola com 45mg/0,5ml e 90 mg/1,0 mL prontas para uso encontram-se disponíveis no mercado local além do frasco ampola de 130mg(26ml) de uso EV.

Existem outras drogas similares? Comparativo de preços? Aprovadas pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS?

O princípio ativo ustequinumabe, um anti-interleucina (IL)-12/23 cujo nome comercial STELARA® não apresenta similar.



Os medicamentos são fornecidos por empresa sediada no Estado do Ceará?

O medicamento Ustequinumabe (Stelara®) é registrado por: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo –SPCNPJ 51.780.468/0001-87; Fabricado por: Cilag AGSchaffhausen – Suíça; Importado por: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos –SPCNPJ 51.780.468/0002-68.

Qual o prazo necessário para realização do procedimento legal para a aquisição do medicamento pela rede pública-SUS?

Os medicamentos constam nas principais farmácias e distribuidoras de medicamentos do Estado sendo seu fornecimento disponível de forma imediata. O prazo de compra e aquisição, dependerá do orçamento e processo de compra do órgão responsável pelo processo. No estado do CE: COASF - Coordenadoria de Assistência Farmacêutica. Na prefeitura de Fortaleza: CELAF - Célula de Assistência Farmacêutica do Município.

Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação a este caso?

O medicamento Ustequinumabe apesar de fazer parte de recomendação em diretrizes internacionais onde deve ser administrado em pacientes com doença de Crohn moderada a grave que falharam no tratamento prévio com corticosteroides, tiopurinas, metotrexate ou inibidores de TNF ou que não tiveram exposição prévia a inibidores anti-TNF (forte recomendação, alto nível de evidência) (vide item 04) não faz parte como opção terapêutica do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT de Doença de Crohn



(2017) do Ministério da Saúde. Não consta da RENAME 2018 nem faz parte de relatório de recomendação da CONITEC.

Segundo revisão da Cochrane (vide item 04) eventos adversos raros, mas graves, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) podem estar relacionados ao uso da medicação. O custo aproximado do tratamento é de R\$ 135.000(Indução) e aproximadamente R\$ 15.000,00(cada 8 semanas).

12) Referências

Feagan B , Sandborn W , Gasink C *et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease . N Engl J Med 2016; 375: 1946 – 60.

Papp K , Gottlieb AB , Naldi L *et al.* Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Drugs Dermatol 2015; 14: 706 – 14.

Gary R. Lichtenstein , Edward V. Loft us Jr , Kim L. Isaacs , Miguel D. Regueiro ,Lauren B. Gerson and Bruce E. Sands. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481–517; doi: 10.1038/ajg.2018.27; published online 27 March 2018.

Nelson SML, Nguyen TM, McDonald JWD, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease.*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD006097. DOI: 10.1002/14651858.CD006097.pub3.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Ministério da Saúde. 2017

Stelara®.Bula.ANVISA