

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

STELARA (USTECINUMAB)

Tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14 JULHO 2020

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): *Ustecinumab*

Nome do medicamento: *Stelara*

Apresentação(ões):

Concentrado para solução para perfusão, 130 mg/26 ml, registo n.º 5697222

Solução injetável, 90 mg/1 ml, registo n.º 5279070

Titular da AIM: Janssen-Cilag International N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Stelara (ustecinumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

Face ao comparador adalimumab, o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Stelara (ustecinumab) é inferior ao custo da terapêutica com Humira (Adalimumab).

1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

A doença de Crohn é uma patologia inflamatória crónica do trato gastrointestinal, com potencial para envolvimento sistémico de outros órgãos, podendo afetar qualquer grupo etário, sendo o diagnóstico mais comum em jovens adultos. A etiologia da doença de Crohn não é conhecida. É, no entanto, consensual que esta patologia seja provocada pela combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

Os sintomas e sinais clínicos da doença de Crohn são frequentemente inespecíficos, e incluem diarreia, dor abdominal, febre, perda de apetite, anorexia, perda de peso e emagrecimento. Podem ainda surgir complicações perianais, mais características da patologia, como fissuras, fistulas e abscessos.

O curso da doença é caracterizado por períodos de agudização intercalados com períodos quiescentes/ de remissão, progredindo para complicações estruturais do tubo digestivo (estenoses e fistulas). Os sintomas crónicos ativos, que caracterizam a patologia nas fases mais incapacitantes, podem incluir diarreia com dejeções noturnas ou urgência defecatória, dor abdominal intensa, febre, fadiga, artralgia, uveíte dolorosa e pioderma gangrenoso.

Não existindo tratamento curativo para esta patologia, com sinais e sintomas se apresentam com caracter incapacitante para as atividades diárias dos doentes, os objetivos do tratamento e gestão da doença baseiam-se no controlo das manifestações clínicas e redução dos sintomas, com consequente melhoria da qualidade de vida. Nas últimas décadas, a incidência da doença de Crohn tem aumentado a nível global. Em Portugal, esta tendência é também verificada, com um aumento progressivo no número de doentes. Dados nacionais de 2007 atribuem à doença de Crohn uma prevalência de 73 por 100 000 habitantes (segundo Azevedo L e col. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(5):499-510).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL) -12 e IL-23. O ustecinumab inibe a bioatividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12Rβ1 expresso na superfície das células imunitárias.

A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células ativadas por antígenos, tais como macrófagos e células dendríticas, e ambas as citocinas participam em funções imunitária: a IL-12 estimula as células natural killer (NK) e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T helper 1 (Th1), enquanto a IL-23 induz a via T helper 17 (Th17). A regulação anómala destas interleucinas tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase, a artrite psoriática e a doença de Crohn. Ao interromper as vias das citocinas Th1 e Th17, ambas essenciais para a patologia destas doenças, o ustecinumab exerce efeito clínico na doença de Crohn, resultando numa diminuição dos marcadores inflamatórios incluindo a Proteína C Reativa (PCR) e a calprotectina fecal durante a fase de indução, que se manteve na manutenção.

As recomendações nacionais e internacionais de tratamento da doença de Crohn estruturam o início de tratamento com terapêuticas convencionais, numa progressão “step-up” com escalonamento terapêutico até à utilização de medicamentos imunossupressores e/ou biológicos, existindo alternativamente a estratégia “top-down”, que se traduz na administração precoce deste tipo de fármacos.

Stelara (ustecinumab)

Em Portugal os medicamentos biológicos disponíveis (financiados) no SNS para o tratamento desta patologia são dos fármacos anti-TNFs infliximab e adalimumab. Estes medicamentos, em utilização há vários anos, têm demonstrado em estudos prospetivos, redução das hospitalizações e cirurgias.

O âmbito de utilização do fármaco ustecinumab, conforme aprovado em sede de Autorização de Introdução no Mercado, surge em situação de falência aos medicamentos biológicos anti-TNF (com a ausência de resposta e de remissão, em contexto pós-otimização da terapêutica com estes fármacos e pós permuta entre infliximab e adalimumab), ou em situações de intolerância ou contraindicação médica à terapêutica convencional ou a um fármaco anti- TNF.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, apresentaram contraindicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional	Ustecinumab	Infliximab Adalimumab
Doentes com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, apresentaram contraindicação ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com antagonistas do TNF alfa	Ustecinumab	Infliximab Adalimumab
Doentes com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com TODOS os antagonistas do TNF alfa	Ustecinumab	Melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação de benefício e dano	Classificação da medida
Medidas de avaliação da eficácia	
Índice de atividade da doença de Crohn (CDAI), com redução no mínimo de 70/100 pontos (relativa à resposta clínica) ou total < 150 pontos (relativo à remissão clínica) (guideline ECCO)	Crítico
Proporção de doentes que permanecem em remissão, livres de corticoterapia e sem cirurgia, durante pelo menos 12 meses	Crítico
Minimização da necessidade de cirurgia (conforme Norma da DGS)	Crítico
Prevenção da recidiva pós-operatória (conforme Norma da DGS)	Crítico
Marcadores endoscópicos: alterações endoscópicas e cicatrização de lesões da mucosa	Importante
Resposta das fístulas	Crítico
Qualidade de vida relacionada com a saúde por escala validada	Crítico
Medidas de avaliação da segurança	
Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves	Crítico
Interrupção de tratamento por eventos adversos	Crítico
Taxa de infeções e infestações oportunistas (ou sua reativação)	Crítico
Taxa de neoplasias	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi considerada a evidência submetida pela empresa, que incluiu os estudos UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI, e uma meta-análise em rede comparando ustecinumab com agentes antagonistas do TNF alfa.

O estudo UNITI-1 compara ustecinumab com placebo em doentes com doença de Crohn que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com antagonistas do TNF alfa. O estudo UNITI-2 compara ustecinumab com placebo em doentes com doença de Crohn que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com imunossuppressores (azatioprina, mercaptopurina, ou metotrexato) ou corticoides. O estudo IM-UNITI foi um estudo de extensão destes dois estudos. Estes estudos foram considerados não relevantes para responder ao problema de decisão. O estudo considerado relevante foi a meta-análise em rede.

Meta-análise em rede comparando ustecinumab com comparadores

Desenho de estudo

A empresa submeteu uma revisão sistemática³ que teve por objetivo identificar estudos sobre eficácia, segurança, e qualidade de vida, dos tratamentos usados no tratamento farmacológico com agentes biológicos da doença de Crohn em duas populações: a) doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a severa que foram previamente tratados com tratamentos convencionais, com resposta inadequada (IR); b) doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a severa que tinham sido previamente tratados com antagonistas do TNF (TNFi-IR), com resposta inadequada.

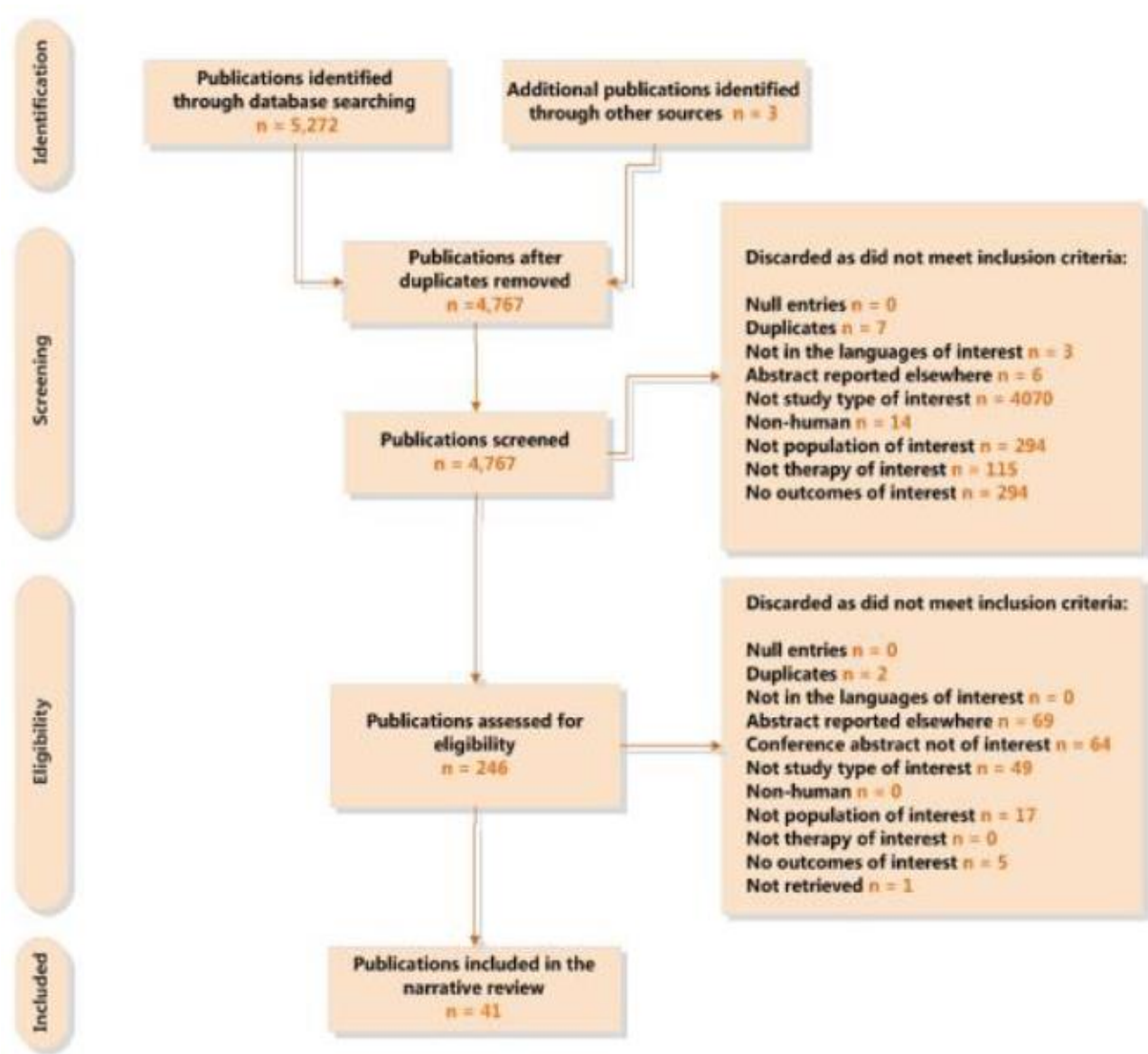
A pesquisa incluiu a Medline e Medline-in-Process (através do PubMed), EMBASE (através de embase.com), e Cochrane Library, no período até Julho de 2015. Foram feitas pesquisas manuais dos Conference Proceedings de sociedades médicas (European Crohn's and Colitis Organization, American College of Gastroenterology, United European Gastroenterology Week, e Digestive Disease Week) entre 2012 e Julho de 2015. Foram também feitas pesquisas de websites com registos de ensaios clínicos (Clinicaltrials.gov e meta-registo da OMS [ICTRP]), e websites de algumas agências de avaliação de tecnologias de saúde. Esta análise teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) os tratamentos da doença de Crohn ativa moderada a grave nas 2 populações definidas anteriormente, procurando identificar estudos randomizados e controlados que avaliassem os seguintes outcomes:

- Eficácia: índice de atividade da doença de Crohn (CDAI), proteína C reativa, lactoferrina e calprotectina fecal, melhoria endoscópica/cura mucosa, encerramento de fistula;
- Segurança: infeções e infeções graves, eventos adversos de grau 3 e 4, cirurgia/hospitalização, interrupção do tratamento, escalamento de dose;
- Qualidade de vida: IBDQ, WPAI, SF-36, EQ-5D.

Foram identificadas 5.272 citações, das quais 246 publicações foram avaliadas para elegibilidade, tendo 42 publicações relativas a 31 estudos sido incluídas na análise. Estes dados podem ser observados na Figura 1.

Das 41 publicações, 15 publicações referiam-se apenas à fase de indução do tratamento, 9 publicações referiam-se apenas à fase de manutenção do tratamento, e 16 publicações referiam-se a ambas as fases. Do total, 25 eram estudos de fase 3, 6 eram estudos de fase 2, e 7 estudos não definiam a fase. Por fármaco, 11 estudos eram com certolizumab, 8 estudos com adalimumab, 8 estudos com infliximab, 5 estudos com vedolizumab, 4 estudos com natalizumab, e 4 estudos com ustecinumab.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



O número de braços de tratamento por terapêutica avaliada nas fases de indução e de manutenção estão representados nas Figuras 2 e 3. As doses de manutenção consideradas foram ustecinumab 90 mg cada 8 semanas (q8w), ustecinumab 90 mg cada 12 semanas (q12w), infliximab 5 mg/Kg cada 8 semanas (q8w), infliximab 5 e 10 mg/Kg (q8w), adalimumab 40 mg cada 2 semanas (eow), adalimumab 40 mg semanal, vedolizumab 300 mg cada 8 semanas (q8w), vedolizumab 300 mg cada 4 semanas (q4w).

Figura 2: Número de braços de tratamento por terapêutica avaliada na fase de indução

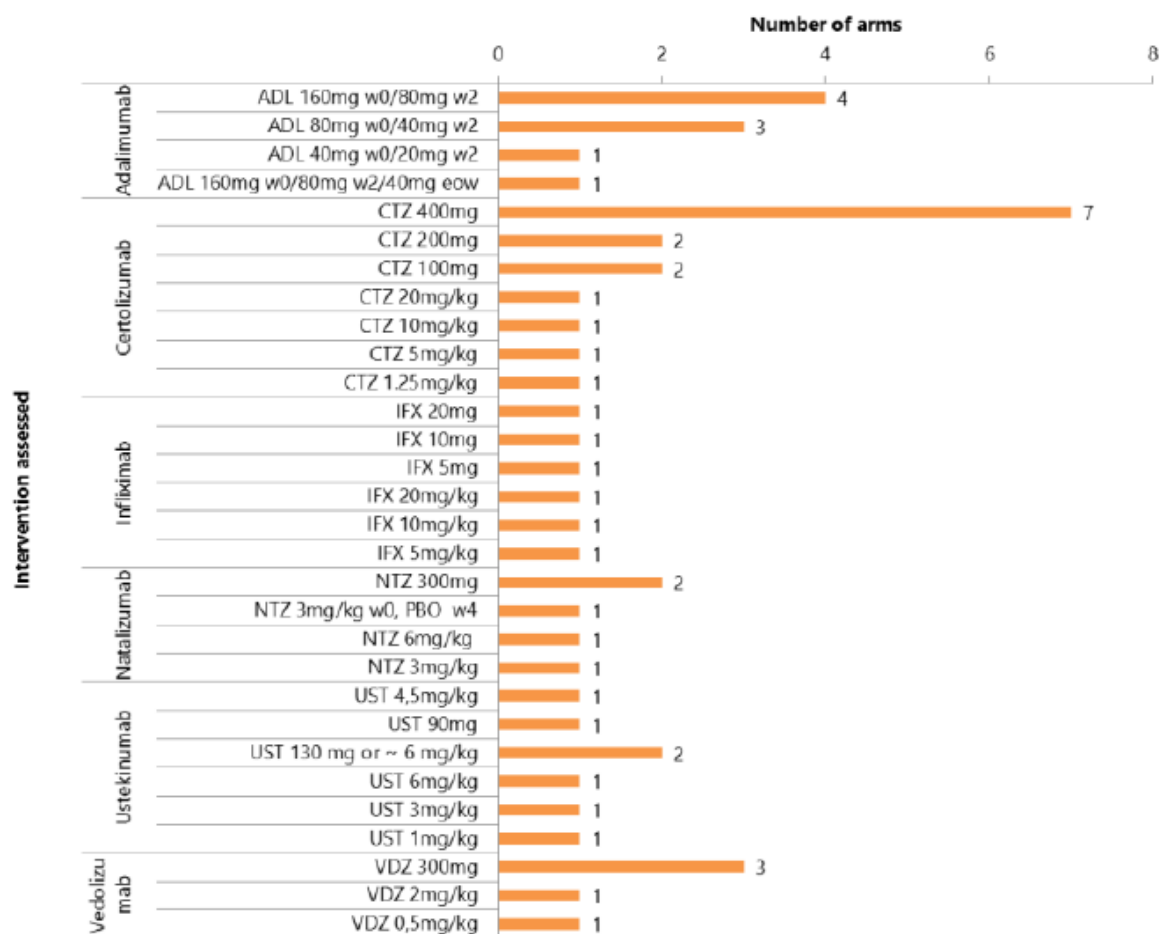
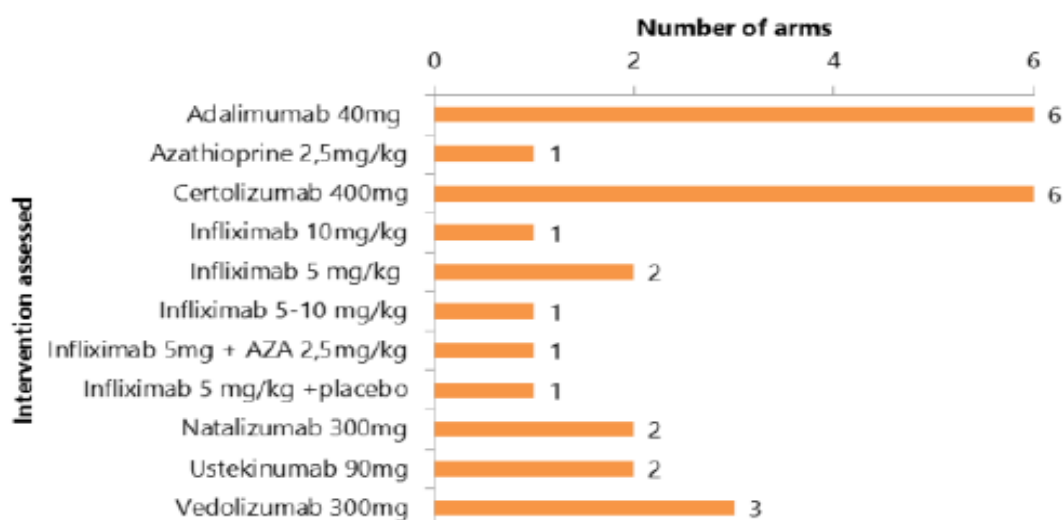


Figura 3: Número de braços de tratamento por terapêutica avaliada na fase de manutenção



Critérios de inclusão e exclusão

A pesquisa incluiu estudos prospetivos, intervencionais (randomizados), sobre eficácia, segurança, e qualidade de vida, dos tratamentos usados no tratamento farmacológico com agentes biológicos da doença de Crohn, que avaliassem qualquer dos outcomes referidos anteriormente, nas populações a) e b).

Outcomes

A meta-análise comparou de forma indireta a eficácia comparativa, do ustecinumab vs agentes biológicos, avaliada aos 12 meses de tratamento, avaliando a resposta clínica CDAI70 (redução de 70 pontos no Crohn’s Disease Activity Index [CDAI]), resposta clínica CDAI100 (redução de 100 pontos no Crohn’s Disease Activity Index [CDAI]), e a remissão (CDAI inferior a 150), nas populações a) e b).

O CDAI é uma medida de pontuação clínica que inclui 8 itens: número de fezes líquidas, dor abdominal, bem-estar, massa abdominal, manifestações extra-intestinais, uso de fármacos para a diarreia, peso corporal, e valores de hematócrito.

A empresa considerou que não foi viável apresentar dados comparativos de segurança na população previamente tratada pela existência “de pequenas proporções de alguns eventos adversos que consequentemente resultaram numa perda substancial de poder e ausência de convergência do modelo”. Adicionalmente, a empresa argumenta que a incidência de eventos adversos nos braços placebo variaram entre 67% e 100%. A incidência de infeções nos braços placebo variaram entre 23% e 83%. A empresa afirma que embora o ustecinumab pareça ter maior incidência de eventos adversos comparado com adalimumab 160/80 mg, esta diferença deve-se aos resultados do estudo GAIN, em que foram incluídos doentes sem resposta ou com intolerância ao infliximab, sendo que o tratamento prévio foi uma das fontes de heterogeneidade entre estudos.

Análise estatística

Foram analisadas separadamente as populações que apresentaram falência do tratamento convencional, e falência do tratamento anti-TNF. Para cada outcome, foi usado um modelo hierárquico Bayesiano para estimar o efeito médio relativo do tratamento (odds ratio mediano) e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foi usada a distribuição posterior para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Para as comparações foi utilizado o modelo fixed-effect e random effects, tendo sido selecionado o que apresentou menor DIC (com uma diferença de pelo menos 3 pontos no DIC). O DIC (Deviance Information Criterion) avalia a relative goodness of fit dos modelos. A Tabela 3 apresenta os resultados do DIC para os modelos fixed-effect e random-effects (análise de sequência de tratamentos).

Tabela 3: Resultados do DIC para os modelos fixed-effect e random-effects (análise de sequência de tratamentos)

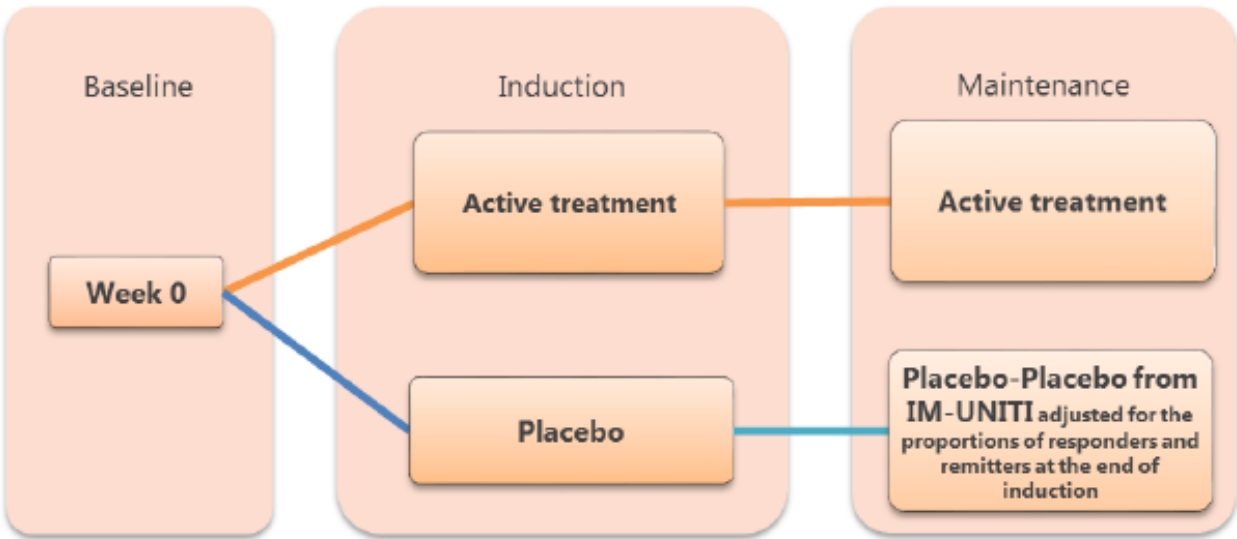
<u>Failed conventional therapy</u>	Fixed effects model	Random effects model
CDAI-100	64	64
CDAI<150	79	79
<u>Failed anti-TNF therapy</u>		
CDAI-100	66	66
CDAI<150	65	65

A avaliação da viabilidade da meta-análise em rede revelou diferenças importantes entre estudos e, nomeadamente, diferentes tratamentos de indução prévios, diferentes critérios de re-randomização, diferentes tempos de avaliação, e diferentes definições de resposta clínica. Assim, os doentes que participaram em diferentes estudos na fase de manutenção receberam diferentes regimes de indução. Por este motivo, a empresa afirma que apenas incluiu os estudos mais comparáveis.

A empresa avaliou a heterogeneidade nos resultados dos braços placebo entre estudos, utilizando o teste do Qui quadrado, e concluiu que existia marcada heterogeneidade tanto nos estudos de doentes com falência ao tratamento convencional ($p < 0,001$ para resposta e remissão), como nos estudos de doentes com falência ao tratamentos com anti-TNF ($p = 0,003$ para resposta, e $p = 0,021$ para remissão), sugerindo que os braços placebo não eram apropriados como comparador comum.

Assim, a empresa utilizou uma análise de sequência de tratamentos para aumentar a comparabilidade através dos braços placebo, e avaliar os efeitos do tratamento ao longo de toda a sequência de tratamento (indução seguida de manutenção) levando em conta os diferentes regimes de indução. Assim, a probabilidade de obtenção de uma resposta no final da fase de indução foi multiplicada pela probabilidade condicional de manter essa resposta até ao fim da fase de manutenção. A estratégia de análise de sequência de tratamentos é apresentada na Figura 4.

Figura 4: Estratégia de análise de sequência de tratamentos



A imputação aos braços placebo-placebo nas populações com falência ao tratamento convencional e anti-TNF está representada nas figuras 5 e 6.

Figura 5: Imputação aos braços placebo-placebo nas populações com falência ao tratamento convencional

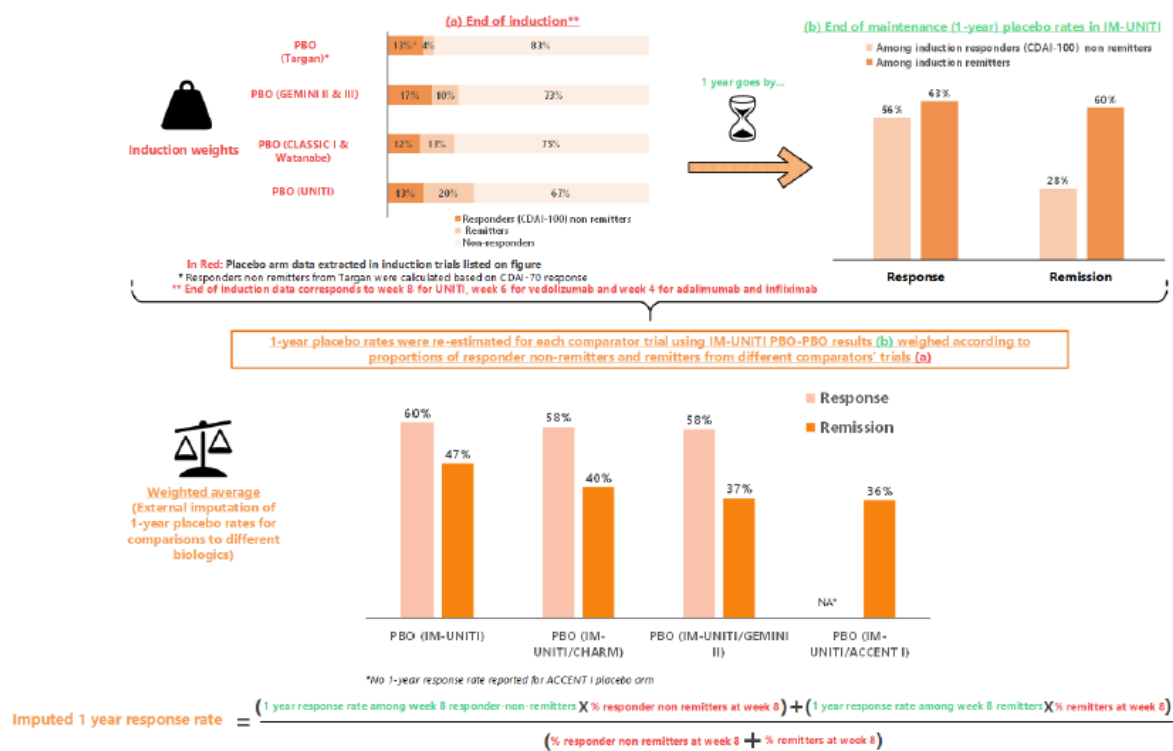
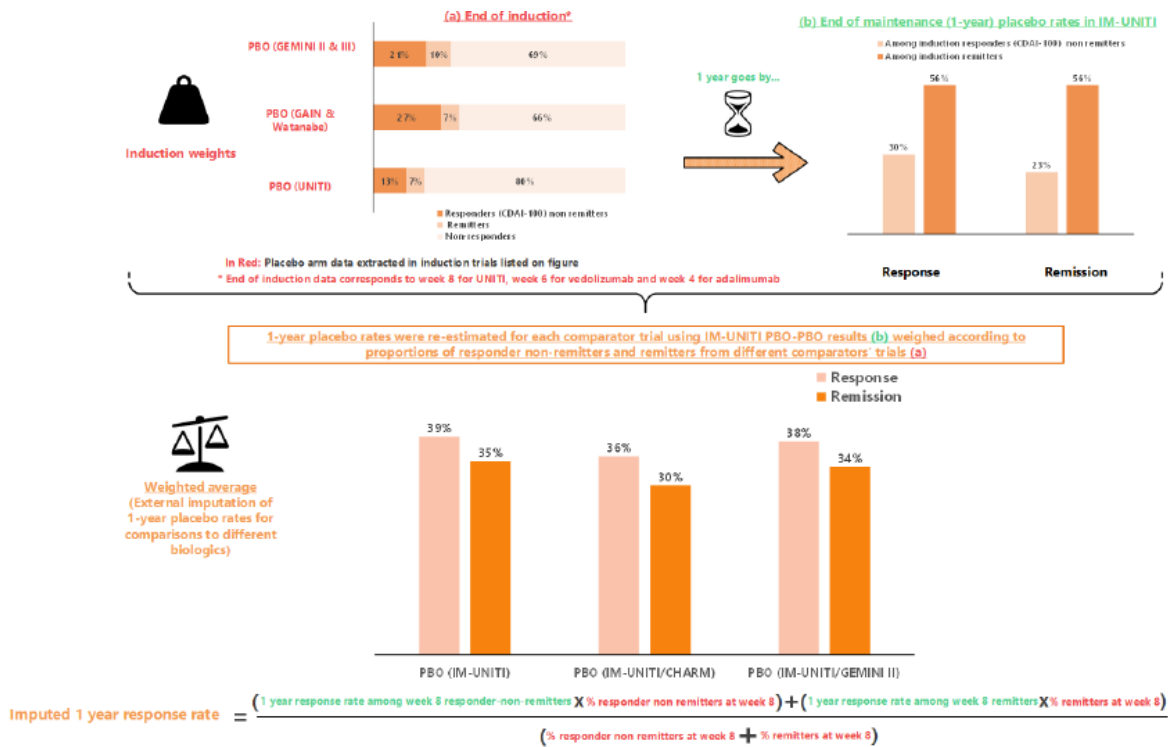


Figura 6: Imputação aos braços placebo-placebo nas populações com falência ao tratamento anti-TNF



A geração de imputações na análise sequencial de tratamentos nas populações com falência ao tratamento convencional e anti-TNF está representada nas Figuras 7 e 8.

Stelara (ustecinumab)

Figura 7: Geração de imputação na análise de sequência de tratamentos nas populações com falência ao tratamento convencional

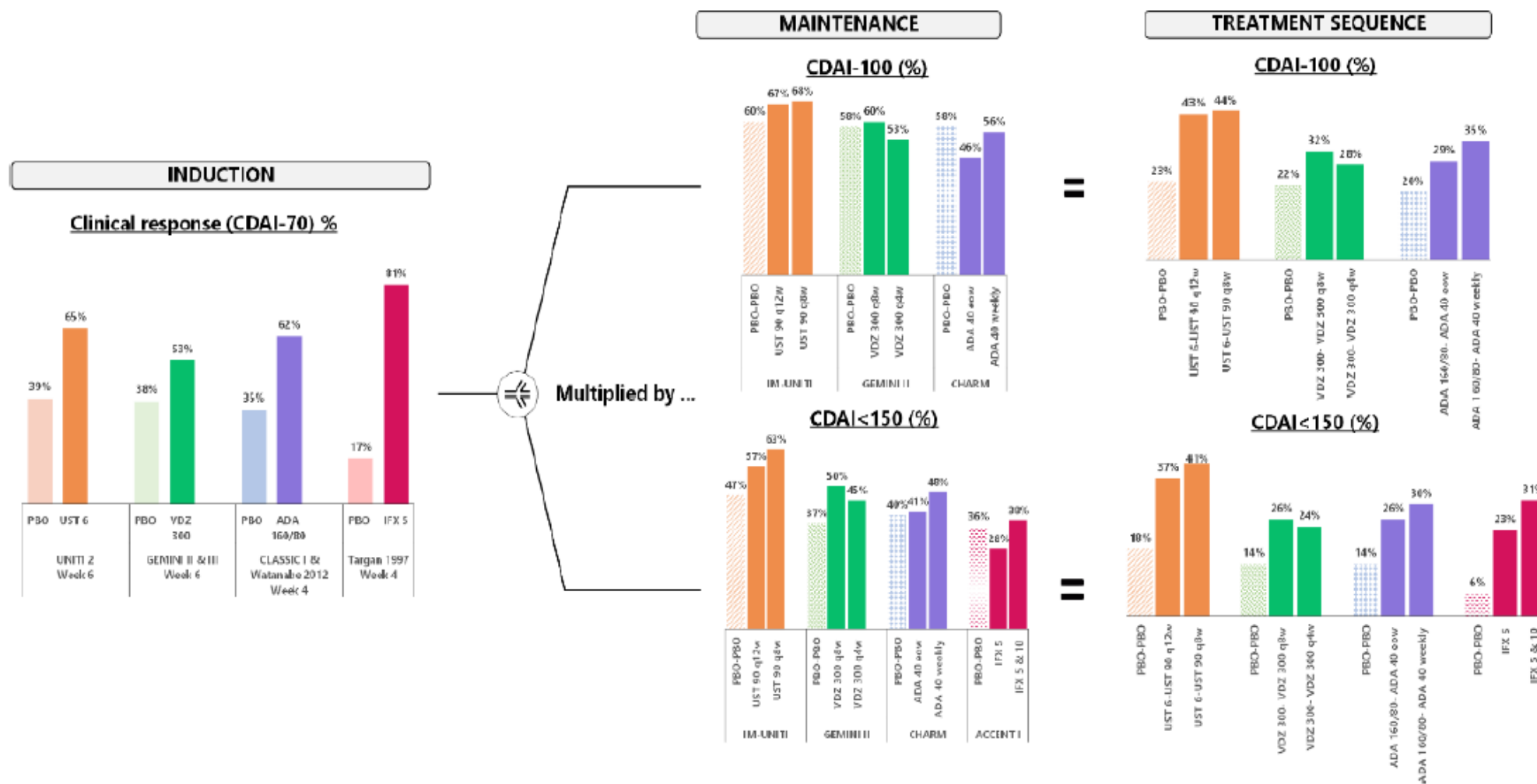
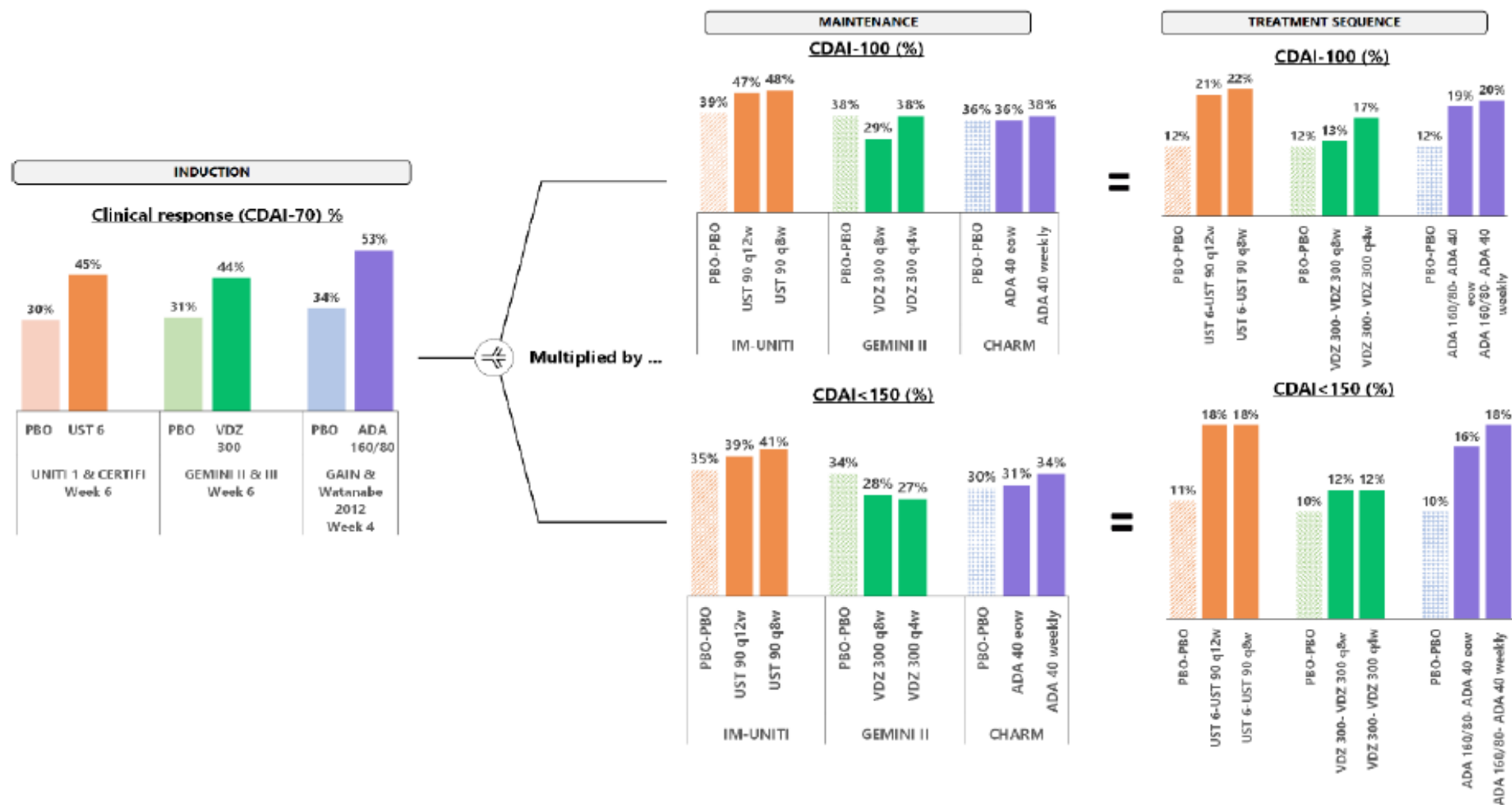


Figura 8: Geração de imputação na análise de sequência de tratamentos nas populações com falência ao tratamento anti-TNF



Stelara (ustecinumab)

A lista de estudos ligando os tratamentos de interesse é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4: lista de estudos ligando os tratamentos de interesse

Study	Intervention	Phase	Study selection	Reason for exclusion
Targan 1997	Infliximab	Induction	Included	
D'Haens 1999	Infliximab	Induction	Excluded	Lack of reported outcomes (response, remission)
ACCENT I	Infliximab	Maintenance	Included	
GEMINI II	Vedolizumab	Induction + Maintenance	Included	
GEMINI III	Vedolizumab	Induction	Included	
Feagan 2008	Vedolizumab	Induction	Excluded	Dosage (0.5 and 2 mg/kg)
CLASSIC I	Adalimumab	Induction	Included	
CLASSIC II	Adalimumab	Maintenance	Excluded	Only included patients in remission at week 4 & 8 (dissimilar to other trials)
CHARM	Adalimumab	Maintenance	Included	
EXTEND	Adalimumab	Maintenance	Excluded	Mixed population, results not available by subgroup (failed conventional vs failed biologic)
Watanabe 2012	Adalimumab	Induction+ Maintenance	Included	
GAIN	Adalimumab	Induction	Included	
UNITI 1 & 2	Ustekinumab	Induction	Included	
CERTIFI	Ustekinumab	Induction	Excluded	- Dosage not completely identical to UNITI - Included in sensitivity analysis - Included in induction component of treatment sequence analysis (pooled with UNITI 1)
CERTIFI	Ustekinumab	Maintenance	Excluded	- Dosage not comparable to UNITI - Lack of reported outcomes: response/remission at 22 weeks
IM-UNITI	Ustekinumab	Maintenance	Included	

A lista de estudos selecionados para a análise de sequência de tratamentos é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5: lista de estudos selecionados para a análise de sequência de tratamentos

Failed conventional	Induction	Maintenance
Ustekinumab	UNITI 2	IM-UNITI
Adalimumab	CLASSIC I & Watanabe 2012 (pooled)	CHARM
Vedolizumab	GEMINI II & GEMINI III (pooled)	GEMINI II
Infliximab	Targan 1997	ACCENT I
Failed anti-TNF	Induction	Maintenance
Ustekinumab	UNITI-1 & CERTIFI (pooled)	IM-UNITI
Adalimumab	GAIN & Watanabe (pooled)	CHARM
Vedolizumab	GEMINI II & GEMINI III (pooled)	GEMINI II
Infliximab	NA	NA

As características basais de estudos e doentes são apresentadas nas Tabelas 6 e 7.

Stelara (ustecinumab)

Tabela 6: Características basais de estudos e doentes

			Administration of concomitant therapy															
Trial	Subpopulation	Intervention	Duration of disease (years)		CDAI score		CRP (mg/L)		History of fistulizing disease		Corticosteroids		Immunosuppressants		Antibiotics		Previous anti TNF	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
UNIT11	Failed anti-TNF	PBO	12.1	8.4	319	59.7	16.6	21.1	74	30.0	111	44.9	81	32.8	21	8.5	247	100
		UST 130	11.8	8.3	321	64.7	19.9	24.8	70	28.6	121	49.4	74	30.2	19	7.8	245	100
		UST 6	12.7	9.2	328	62.0	19.5	25.4	65	26.1	108	43.4	78	31.3	24	9.6	249	100
UNIT12	Failed conv.	PBO	10.4	9.8	302	61.7	15.0	16.8	77	36.7	75	35.7	73	34.8	8	3.8	75	36
		UST 130	8.7	8.5	304	56.9	15.3	21.4	69	33.0	80	38.3	74	35.4	4	1.9	57	27
		UST 6	8.7	8.4	302	58.8	17.5	24.1	74	35.4	92	44.0	72	34.4	9	4.3	65	31
Targan 1997	Failed conv.	PBO	10.4	7.7	288	54	12.8	13.9	NR	NR	10 (<20 mg/day) 6 (>20 mg/day)	40(<20 mg/day) 24 (>20 mg/day)	4 on MRC 7 on AZA	16 on MRC 28 on AZA	NR	NR	NR	NR
		IFX 5	12.5	10.3	312	56	22.1	23.6	NR	NR	8 (<20 mg/day) 7 (>20 mg/day)	30(<20 mg/day) 26 (>20 mg/day)	4 on MRC 5 on AZA	15 on MRC 19 on AZA	NR	NR	NR	NR
CLASSICI	Failed conv.	PBO	NR	NR	296	60	1.8	2.6	6	8	25	34	22	30	NR	NR	0	0
		ADA 160/80	NR	NR	295	52	1.4	1.9	12	16	24	32	22	29	NR	NR	0	0

Stelara (ustecinumab)

Tabela 7: Características basais de estudos e doentes

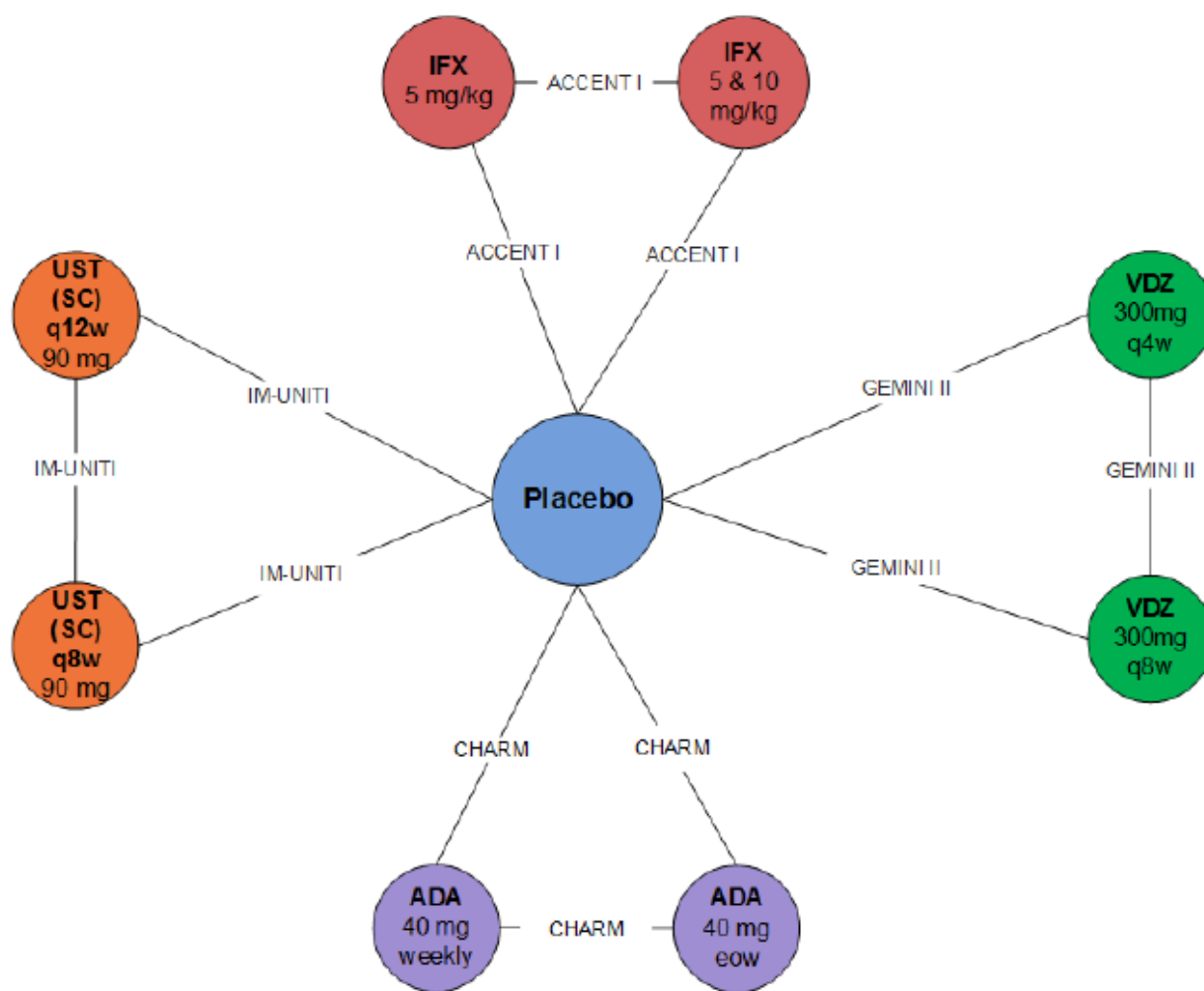
		ADA 80/40	NR	NR	301	61	2	2.8	10	13	32	43	21	28	NR	NR	0	0
Watana be 2012	Overall population	PBO	7.9	4.7	308	63.8	2.5**	2	NR	NR	5	21.7	8	34.8	2	8.7	13	56
		ADA 160/80	11	7.1	300	66.5	2.2**	2	NR	NR	8	24.2	10	30.3	2	6.1	19	58
		ADA 80/40	9.2	6.6	303	66.6	3**	2.8	NR	NR	6	17.6	11	32.4	1	2.9	20	59
GAIN	Failed anti-TNF	PBO	NR	NR	313	66	20	37	25	15	73	44	85	51	NR	NR	NR	100
		ADA 160/80	NR	NR	313	58	19	25	20	13	55	35	73	46	NR	NR	NR	100
GEMINI III	Failed anti-TNF	PBO	9.6*	1.0-42.9*	306	55.4	18.8	23.6	67	43	85	54	42	27	NR	NR	157	100
		VDZ 300	9.4*	0.5-41.8*	316	52.6	20.7	24.7	57	36	86	54	43	27	NR	NR	158	100
GEMINI III	Failed conv.	PBO	434	0.3-24.8	286	51.1	17.7	16.1	10	20	23	46	27	54	NR	NR	0	0
		VDZ 300	4.7	0.3-40.8	307	54.8	13.9	16.8	14	27	24	47	28	55	NR	NR	0	0
GEMINI II	Overall population	PBO	8.2	7.8	325	78	27.1	NR	56	37.8	45	30.4	25	16.9	NR	NR	72	49
		VDZ 300	9.2	8.2	327	71	28.7	NR	90	40.9	67	30.5	37	16.8	NR	NR	111	51
* Median and range																		
** mg/dL																		
Failed conv.: Failed conventional																		

Resultados

Doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, com resposta inadequada a terapêutica convencional

A população a) [doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a severa que foram previamente tratados com terapêutica convencional, com resposta inadequada (IR)], coincide com a sub-população 1 da Tabela 1. 5.24. A rede de evidência incluiu 4 estudos, e encontra-se na Figura 9. Os comparadores incluem ustecinumab, adalimumab, infliximab, e vedolizumab. O modelo estatístico foi baseado no DIC, tendo sido utilizado o modelo fixed-effect.

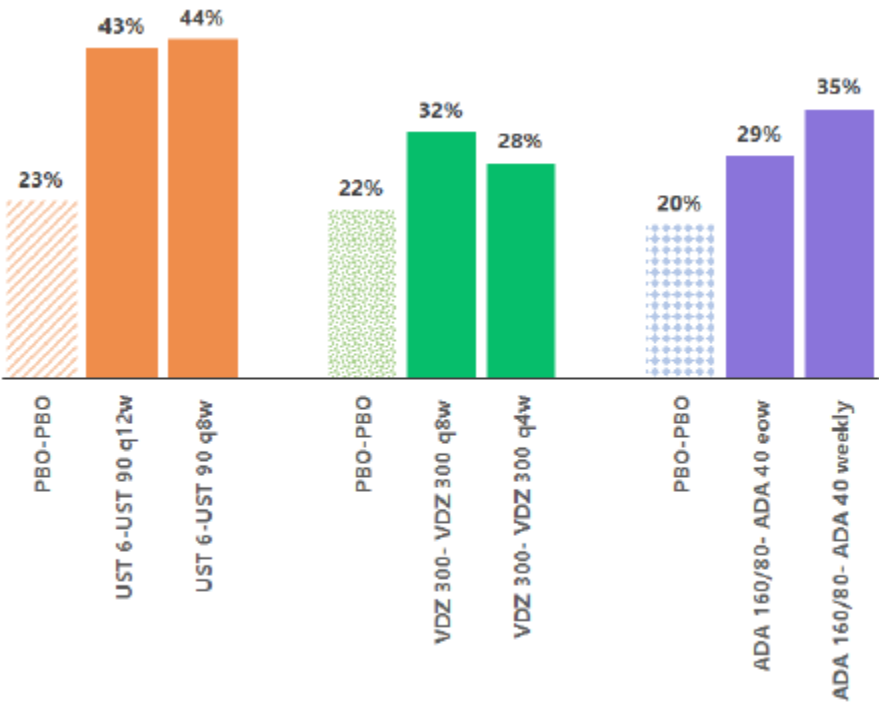
Figura 9: ustecinumab vs comparadores em doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, previamente tratados com terapêutica convencional



IFX: infliximab; ADA: adalimumab; UST: ustecinumab; VDZ: vedolizumab

As imputações obtidas da sequência de tratamento e usadas na análise estão descritas na figura 10.

Figura 10: Análise de tratamentos sequenciais: imputações para o outcome resposta clínica CDAI100 na população previamente tratada com terapêutica convencional



As características basais de estudos e doentes estão descritas na Tabela 8 (Tabelas 12, 14, 16, 18, e 20 do relatório da empresa) e Figura 11.

Tabela 8: Características dos estudos ustecizumab vs comparadores em doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, previamente tratados com terapêutica convencional

Table 12. Mean and median age of patients in maintenance trials

Author/Year/Name of trial	Treatment (number of randomized patients)	Age (years)			
		Mean	SD	Median	Range
Sandborn 2007 CLASSIC-2 (5)	ADL 40mg ew (n=18)	38	10	NR	NR
	ADL 40mg eow (n=19)	34	12	NR	NR
	Placebo	36	13	NR	NR
	ADL 40mg eow OL (n=204)	40	12	NR	NR
Feagan 2008 CHARM (3)	ADL 40mg eow (n=260)	36.8	11.5	NR	NR
	ADL 40mg ew (n=257)	37.8	12.1	NR	NR
	PBO (n=261)	36.9	11.4	NR	NR
Loftus 2008 CHARM (19)	ADL 40mg eow (n=260)	36.4	11.1	NR	NR
	ADL 40mg ew (n=257)	36.9	11.8	NR	NR
Watanabe 2012 (12)	PBO (n=25)	30.8	10.9	NR	NR
	ADL 40mg (n=25)	31.6	7.2	NR	NR
Rutgeerts 2012 EXTEND (35)	PBO (n=55)	37.2	12.6	NR	NR
	ADL 40mg (n=64)	37.1	11.1	NR	NR
Colombel 2010 SONIC (17)	AZA 2.5mg/kg + PBO (n=170)	NR	NR	35	NR
	IFX 5mg/kg + PBO (n=169)	NR	NR	35	NR
	IFX 5mg/kg + AZA 2.5mg/kg (n=169)	NR	NR	34	NR
Hanauer 2002 ACCENT-1 (32)	IFX 5mg/kg (n=573)	NR	NR	35	28-46
	IFX 5mg/kg (n=335) w2 responders	NR	NR	35	27-46
	IFX 5mg/kg (n=238) w2 non responders	NR	NR	37	30-46
Feagan 2003 ACCENT-1 (31)	IFX 5mg/kg (n=335) w2 responders	37	12	NR	NR
	IFX 5mg/kg (n=573)	37	12	NR	NR
Rutgeerts 1999 (7)	PBO (n=36)	NR	NR	39	20-65
	IFX 10mg/kg (n=37)	NR	NR	34	20-64
Sandborn 2013 GEMINI-2 (10)	VDZ 300mg q8w (n=154)	35.1	12.2	NR	NR
	VDZ 300mg q4w (n=154)	34.9	12.2	NR	NR
	PBO (n=153)	37.3	12	NR	NR
Janssen IM-UNITI 2015 (40)	PBO (n=133)	39.5	12.69	38	18-75
	UST 90mg q12w (n=132)	38.6	13.65	36.5	18-74
	UST 90mg q8w (n=132)	37.9	13.2	35	18-72
Feagan 2009 PRECISE-2 (37)	CTZ 400mg (n=215)	37.5	11.2	NR	NR
	PBO (n=210)	37.6	12.1	NR	NR
Feagan 2010 PRECISE-2 (16)	CTZ 400mg (n=215)	NR	NR	NR	18-67
	PBO (n=210)	NR	NR	NR	18-69
Feagan 2011 WELCOME (14)	CTZ 400mg q2w (n=161)	37.5	12	NR	18-79
	CTZ 400mg q4w (n=168)	38.1	11.7	NR	19-66
Feagan 2007 ENACT-2 (22)	NTZ 300mg q4w (n=168)	37	13	NR	NR
	PBO (n=171)	37	12	NR	NR

Table 14. Ethnicity of study population in maintenance trials (%)

Author/Year/Name of trial	Treatment (number of randomized patients)	Ethnicity / Race			
		% of caucasian / white	% of african / black	% of asian	% of hispanic / % of other
Watanabe 2012 (12)	PBO (n=25)	0	0	100	0
	ADL 40mg (n=25)	0	0	100	0
Feagan 2008 CHARM (3)	ADL 40mg eow (n=260)	94.2	2.7	1.5	NR
	ADL 40mg ew (n=257)	89.9	4.7	2.7	NR
Rutgeerts 2012 EXTEND (35)	PBO (n=261)	94.3	3.1	1.1	NR
	ADL 40mg (n=64)	92.2	NR	NR	NR
Colombel 2010 SONIC (17)	PBO (n=55)	92.3	NR	NR	NR
	AZA 2.5mg/kg + PBO (n=170)	91.3	NR	NR	NR
	IFX 5mg/kg + AZA 2.5mg/kg (n=169)	94	NR	NR	NR
Hanauer 2002 ACCENT-1 (32)	IFX 5mg/kg + PBO (n=169)	93	NR	NR	NR
	IFX 5mg/kg (n=238) w2 non responders	98	1	1	NR
	IFX 5mg/kg (n=335) w2 responders	94	3	1	NR
Rutgeerts 1999 (7)	IFX 5mg/kg (n=573)	96	2	1	NR
	IFX 10mg/kg (n=37)	100	0	0	0
	PBO (n=36)	100	0	0	0
Sandborn 2013 GEMINI-2 (10)	PBO (n=153)	92	NR	NR	NR
	VDZ 300mg q4w (n=154)	87	NR	NR	NR
	VDZ 300mg q8w (n=154)	88	NR	NR	NR
Sandborn 2012 CERTIFI (1)	PBO (n=73)	94.5	NR	NR	NR
	UST 90mg (n=72)	91.7	NR	NR	NR
Janssen IM-UNITI 2015 (40)	PBO (n=133)	86.5	3.8	5.3	NR
	UST 90mg q12w (n=132)	84.1	3.8	9.1	NR
	UST 90mg q8w (n=132)	84.1	2.3	9.8	NR

Table 16. Duration of Crohn's disease in maintenance trials

Author/Year/Name of trial	Treatment (number of randomized patients)	Duration of disease (years)			
		Mean	SD	Median	Range
Sandborn 2007 CLASSIC-2 (5)	ADL 40mg ew (n=18)	9.13	9.8	NR	NR
	ADL 40mg eow (n=19)	7.73	6.5	NR	NR
	Placebo	8.24	8.3	NR	NR
Watanabe 2012 (12)	ADL 40mg eow OL (n=204)	9.58	8.8	NR	NR
	PBO (n=25)	8.2	7.4	NR	NR
Rutgeerts 2012 EXTEND (35)	ADL 40mg (n=25)	9.9	5.3	NR	NR
	PBO (n=55)	9.8	8.4	NR	NR
Colombel 2010 SONIC (17)	ADL 40mg (n=64)	10.4	8	NR	NR
	AZA 2.5mg/kg + PBO (n=170)	NR	NR	2.4	NR
	IFX 5mg/kg + PBO (n=169)	NR	NR	2.2	NR
Hanauer 2002 ACCENT-1 (32)	IFX 5mg/kg + AZA 2.5mg/kg (n=169)	NR	NR	2.2	NR
	IFX 5mg/kg (n=573)	NR	NR	7.9	3.9-14.7
	IFX 5mg/kg (n=335) w2 responders	NR	NR	7.5	3.7-14.2
Feagan 2003 ACCENT-1 (31)	IFX 5mg/kg (n=238) w2 non responders	NR	NR	9.3	4.6-15.3
	IFX 5mg/kg (n=335) w2 responders	9.6	NR	7.5	NR
	IFX 5mg/kg (n=573)	10.2	NR	8	NR
Rutgeerts 1999 (7)	PBO (n=36)	NR	NR	12.1	0.3-32.8
	IFX 10mg/kg (n=37)	NR	NR	9.4	1.1-30.8
Sandborn 2013 GEMINI-2 (10)	VDZ 300mg q8w (n=154)	8.4	7.3	NR	NR
	VDZ 300mg q4w (n=154)	7.7	6.8	NR	NR
Sandborn 2012 CERTIFI (1)	PBO (n=153)	9.6	8.9	NR	NR
	PBO (n=73)	NR	NR	10.66	NR
Janssen IM-UNITI 2015 (40)	UST 90mg (n=72)	NR	NR	9.41	NR
	PBO (n=133)	10.61	9.47	8.39	0.3-53.7
	UST 90mg q12w (n=132)	9.47	8.67	6.81	0.3-51.9
Schreiber 2007 PRECISE-2 (23)	UST 90mg q8w (n=132)	10.30	8.68	8.52	0.4-36.3
	CTZ 400mg (n=216)	9	NR	7	<1-33
Feagan 2009 PRECISE-2 (37)	PBO (n=212)	7	NR	5	<1-43
	CTZ 400mg (n=215)	8.6	7.1	NR	NR
Schreiber 2011 PRECISE-2 (15)	PBO (n=210)	7.3	7.8	NR	NR
	CTZ 400mg (n iTT=28)	7.8	5.9	6.2	1.1-25.8
Sandborn 2010 WELCOME (2)	PBO (n iTT=30)	10.2	8.9	8.2	0.4-32.7
	CTZ 400mg q2w (n=161)	10.7	7.8	NR	NR
Sandborn 2005 ENACT-1 (34)	CTZ 400mg q4w (n=168)	11.7	8.3	NR	NR
	NTZ 300mg q4w (n=168)	9.9	7.9	NR	NR
Feagan 2007 ENACT-2 (22)	PBO (n=171)	9.7	7.3	NR	NR
	NTZ 300mg q4w (n=168)	9.9	7.9	NR	NR
	PBO (n=171)	9.7	7.3	NR	NR

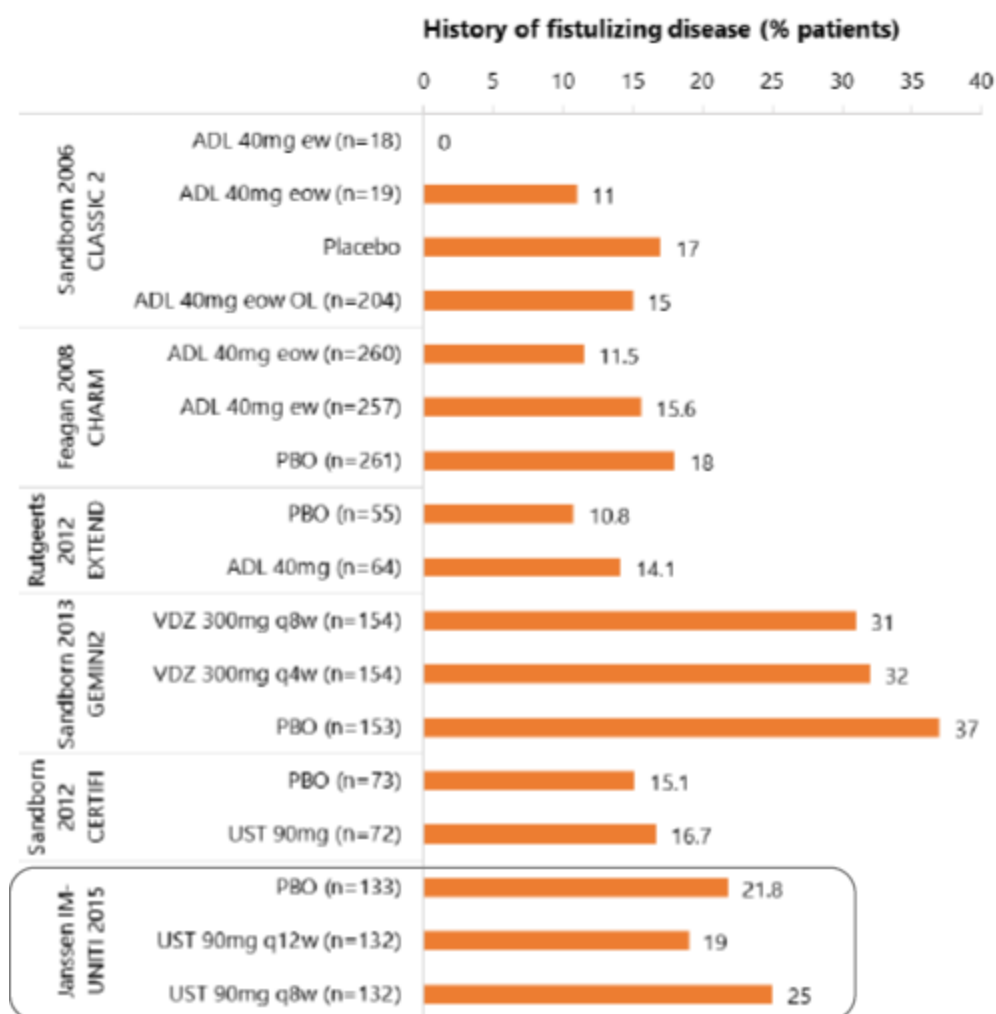
Table 18. CDAI score at baseline in maintenance trials

Author/Year/Name of trial	Treatment (number of randomized patients)	Treatment history	CDAI score			
			Mean	SD	Median	Range
Sandborn 2007 CLASSIC-2 (5)	ADL 40mg ew (n=18)	Anti-TNF-alpha naïve	88	50	NR	NR
	ADL 40mg eow (n=19)	Anti-TNF-alpha naïve	106	33	NR	NR
	Placebo	Anti-TNF-alpha naïve	107	62	NR	NR
Colombel 2007 CHARM (6)	ADL 40mg eow (n=260)	Mixed	155.6	NR	NR	NR
	ADL 40mg ew (n=257)	Mixed	162.3	NR	NR	NR
	PBO (n=261)	Mixed	169.1	NR	NR	NR
Colombel 2010 SONIC (17)	AZA 2.5mg/kg + PBO (n=170)	Anti-TNF-alpha naïve	287.2	52.9	NR	NR
	IFX 5mg/kg + PBO (n=169)	Anti-TNF-alpha naïve	284.8	62.1	NR	NR
	IFX 5mg/kg + AZA 2.5mg/kg (n=169)	Anti-TNF-alpha naïve	289.9	55	NR	NR
Feagan 2003 ACCENT-1 (31)	PBO (n=110)	Anti-TNF-alpha naïve	155	60	160	NR
	IFX 5mg/kg (n=113)	Anti-TNF-alpha naïve	154	62	156	NR
	IFX 5-10mg/kg (n=112)	Anti-TNF-alpha naïve	152	57	151	NR
Sandborn 2013 GEMINI-2 (10)	VDZ 300mg q8w (n=154)	Mixed	175	69	NR	NR
	VDZ 300mg q4w (n=154)	Mixed	178	66	NR	NR
	PBO (n=153)	Mixed	175	66	NR	NR
Janssen IM-UNITI 2015 (40)	PBO (n=133)	Mixed	143.5	73.99	135	4-335
	UST 90mg q12w (n=132)	Mixed	141.8	66.52	134	27-334
	UST 90mg q8w (n=132)	Mixed	130.6	63.91	127	-34-287
	PBO (n=61)	Anti-TNF-alpha failure	166.7	72.77	160.0	13-335
	UST 90mg q12w (n=57)	Anti-TNF-alpha failure	154.6	65.36	158.0	37-331
	UST 90mg q8w (n=56)	Anti-TNF-alpha failure	143.0	53.56	134.0	57-287
	PBO (n=70)	Anti-TNF-alpha naïve	122.0	66.37	116.0	4-292
	UST 90mg q12w (n=72)	Anti-TNF-alpha naïve	133.2	66.40	122.0	27-334
	UST 90mg q8w (n=72)	Anti-TNF-alpha naïve	120.4	70.87	123.0	-34-285
Schreiber 2011 PRECISE-2 ¹ (15)	CTZ 400mg (n iTT=28)	Mixed	299.8	58.3	NR	191-442
	PBO (n iTT=30)	Mixed	317.1	69.4	NR	215-439
Sandborn 2005 ENACT-1 (34)	NTZ 300mg q4w (n=168)	Mixed	105	54	NR	NR
	PBO (n=171)	Mixed	118	57	NR	NR
Feagan 2007 ENACT-2 (22)	NTZ 300mg q4w (n=168)	Mixed	105	54	NR	NR
	PBO (n=171)	Mixed	118	57	NR	NR

Table 20. CRP concentration at baseline (mg/L) in maintenance trials

Author/Year/Name of trial	Treatment (number of randomized patients)	Treatment history	C-reactive protein (mg/L)			
			Mean	SD	Median	Range
Sandborn 2007 CLASSIC-2 (5)	ADL 40mg ew (n=18)	Anti-TNF-alpha naïve	6	9	2	0.0-36
	ADL 40mg eow (n=19)	Anti-TNF-alpha naïve	8	8	5	0.0-27
	Placebo	Anti-TNF-alpha naïve	2	2	2	0.0-6
Colombel 2010 SONIC (17)	ADL 40mg eow OL (n=204)	Anti-TNF-alpha naïve	13	29	5	0.0-34.0
	AZA 2.5mg/kg + PBO (n=170)	Anti-TNF-alpha naïve	10	NR	NR	NR
	IFX 5mg/kg + PBO (n=169)	Anti-TNF-alpha naïve	11	NR	NR	NR
Hanauer 2002 ACCENT-1 (32)	IFX 5mg/kg + AZA 2.5mg/kg (n=169)	Anti-TNF-alpha naïve	10	NR	NR	NR
	IFX 5mg/kg (n=573)	Anti-TNF-alpha naïve	NR	NR	8	4-23
	IFX 5mg/kg (n=335) w2 responders	Anti-TNF-alpha naïve	NR	NR	11	4-28
Sandborn 2013 GEMINI-2 (10)	IFX 5mg/kg (n=238) w2 non responders	Anti-TNF-alpha naïve	NR	NR	6	4-15
	VDZ 300mg q8w (n=154)	Mixed	14	NR	8.6	NR
	VDZ 300mg q4w (n=154)	Mixed	14	NR	9.8	NR
Sandborn 2012 CERTIFI (1)	PBO (n=153)	Mixed	16	NR	9.8	NR
	PBO (n=73)	Anti-TNF-alpha failure	15.4	18.9	NR	NR
Janssen IM-UNITI 2015 (40)	UST 90mg (n=72)	Anti-TNF-alpha failure	12.4	17.51	NR	NR
	PBO (n=133)	Mixed	8.33	13.223	4.28	0.1-95.5
	UST 90mg q12w (n=132)	Mixed	9.83	15.513	5.16	0.1-136
	UST 90mg q8w (n=132)	Mixed	9.25	11.915	4.46	0.1-60.1
Schreiber 2007 PRECISE-2 (23)	CTZ 400mg (n=216)	Mixed	10	NR	NR	2-183
	PBO (n=212)	Mixed	10	NR	NR	2-244
Sandborn 2010 WELCOME (2)	CTZ 400mg q2w (n=161)	Anti-TNF-alpha failure	6.8	144.4	NR	NR
	CTZ 400mg q4w (n=168)	Anti-TNF-alpha failure	7.8	125.6	NR	NR
Sandborn 2005 ENACT-1 (34)	NTZ 300mg q4w (n=168)	Mixed	8.9	13.9	4.3	0-97
	PBO (n=171)	Mixed	9.4	16.7	3.9	0-120
Feagan 2007 ENACT-2 (22)	NTZ 300mg q4w (n=168)	Mixed	8.9	13.9	4.3	0-97
	PBO (n=171)	Mixed	9.4	16.7	3.9	0-120

Figura 11: Doentes com história de doença fistulizante na população previamente tratada com terapêutica convencional



Eficácia

Os resultados dos estudos de ustecinumab vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede) para a resposta clínica (CDAI100), e remissão clínica (CDAI<150) (modelo fixed-effect) em doentes adultos, com doença de Crohn ativa, moderada a severa, previamente tratados com terapêutica convencional estão representados nas Tabelas 9 e 10.

Em relação ao outcome resposta clínica CDAI100, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,58; IC95% 0,68 a 3,62), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,16; IC95% 0,51 a 2,6). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,64; IC95% 0,71 a 3,73), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,56; IC95% 0,53 a 2,69).

Em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 0,46; IC95% 0,56 a 2,32), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,42; IC95% 0,53 a 2,14). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,22; IC95% 0,60 a 2,46), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,14; IC95% 0,56 a 2,28).

Stelara (ustecinumab)

Tabela 9: Resultados de eficácia (odds ratio mediano) dos estudos ustecinumab vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede) para a resposta clínica (CDAI100) na semana 52 (modelo fixed-effect) em doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, previamente tratados com terapêutica convencional

Base case analysis					Sensitivity analysis adjusting for additional uncertainty (Baseline log odds model)				
Comparison	Median	SE	95% CrI	Bayesian Pr	Comparison	Median	SE	95% CrI	Bayesian Pr
UST Q12W vs. PBO	2.55	0.57	[1.68, 3.9]	100%	UST Q12W vs. PBO	2.51	0.52	[1.69, 3.73]	100%
UST Q8W vs. PBO	2.64	0.59	[1.74, 4.05]	100%	UST Q8W vs. PBO	2.61	0.54	[1.76, 3.86]	100%
ADA eow vs. PBO	1.61	0.65	[0.8, 3.31]	91%	ADA eow vs. PBO	1.6	0.8	[0.68, 3.72]	86%
ADA weekly vs. PBO	2.2	0.87	[1.12, 4.47]	99%	ADA weekly vs. PBO	2.18	1.07	[0.94, 5.01]	97%
VDZ Q8W vs. PBO	1.66	0.49	[0.98, 2.86]	97%	VDZ Q8W vs. PBO	1.67	0.6	[0.86, 3.2]	94%
VDZ Q4W vs. PBO	1.39	0.41	[0.81, 2.41]	88%	VDZ Q4W vs. PBO	1.4	0.51	[0.72, 2.7]	84%
UST Q12W vs. ADA eow	1.58	0.76	[0.68, 3.62]	86%	UST Q12W vs. ADA eow	1.57	0.9	[0.62, 4.04]	83%
UST Q8W vs. ADA eow	1.64	0.78	[0.71, 3.73]	88%	UST Q8W vs. ADA eow	1.63	0.94	[0.64, 4.2]	85%
UST Q12W vs. ADA weekly	1.16	0.54	[0.51, 2.6]	64%	UST Q12W vs. ADA weekly	1.15	0.64	[0.46, 2.91]	62%
UST Q8W vs. ADA weekly	1.2	0.56	[0.53, 2.69]	67%	UST Q8W vs. ADA weekly	1.2	0.67	[0.48, 3.03]	65%
UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.54	0.59	[0.77, 3.05]	89%	UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.51	0.66	[0.7, 3.24]	85%
UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.6	0.61	[0.81, 3.15]	91%	UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.57	0.68	[0.73, 3.35]	88%
UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.84	0.71	[0.92, 3.65]	96%	UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.8	0.79	[0.83, 3.87]	93%
UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.91	0.73	[0.96, 3.78]	97%	UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.87	0.82	[0.87, 4]	95%

In red: Comparisons where interpretation of results was modified in sensitivity analysis.

Tabela 10: Resultados de eficácia (odds ratio mediano) dos estudos ustecinumab vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede) para a remissão clínica (CDAI<150) na semana 52 (modelo fixed-effect) em doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, previamente tratados com terapêutica convencional

Base case analysis					Sensitivity adjusting for additional uncertainty (Baseline log odds model)				
Comparison	Median	SD	95% CrI	Bayesian Pr	Comparison	Median	SD	95% CrI	Bayesian Pr
UST Q12W vs. PBO	2.64	0.64	[1.69; 4.17]	100%	UST Q12W vs. PBO	2.59	0.58	[1.69; 3.96]	100%
UST Q8W vs. PBO	3.04	0.73	[1.96; 4.8]	100%	UST Q8W vs. PBO	2.99	0.66	[1.96; 4.54]	100%
ADA eow vs. PBO	2.09	0.96	[0.97; 4.64]	97%	ADA eow vs. PBO	2.09	1.25	[0.78; 5.52]	93%
ADA weekly vs. PBO	2.61	1.18	[1.25; 5.77]	99%	ADA weekly vs. PBO	2.62	1.55	[0.99; 6.83]	97%
VDZ Q8W vs. PBO	2.13	0.73	[1.17; 4]	99%	VDZ Q8W vs. PBO	2.16	0.96	[1; 4.7]	97%
VDZ Q4W vs. PBO	1.92	0.67	[1.05; 3.63]	98%	VDZ Q4W vs. PBO	1.96	0.88	[0.9; 4.28]	95%
UST Q12W vs. ADA eow	1.27	0.67	[0.51; 3.07]	70%	UST Q12W vs. ADA eow	1.24	0.85	[0.43; 3.64]	65%
UST Q8W vs. ADA eow	1.46	0.77	[0.59; 3.54]	79%	UST Q8W vs. ADA eow	1.43	0.98	[0.5; 4.19]	74%
UST Q12W vs. ADA weekly	1.01	0.52	[0.41; 2.41]	51%	UST Q12W vs. ADA weekly	0.99	0.67	[0.35; 2.88]	49%
UST Q8W vs. ADA weekly	1.17	0.60	[0.47; 2.77]	63%	UST Q8W vs. ADA weekly	1.14	0.77	[0.4; 3.31]	59%
UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.24	0.54	[0.58; 2.64]	71%	UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.20	0.63	[0.49; 2.91]	66%
UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.43	0.62	[0.66; 3.04]	82%	UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.38	0.73	[0.57; 3.34]	76%
UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.37	0.59	[0.63; 2.92]	79%	UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.32	0.71	[0.54; 3.23]	73%
UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.58	0.68	[0.73; 3.37]	88%	UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.53	0.81	[0.62; 3.71]	83%

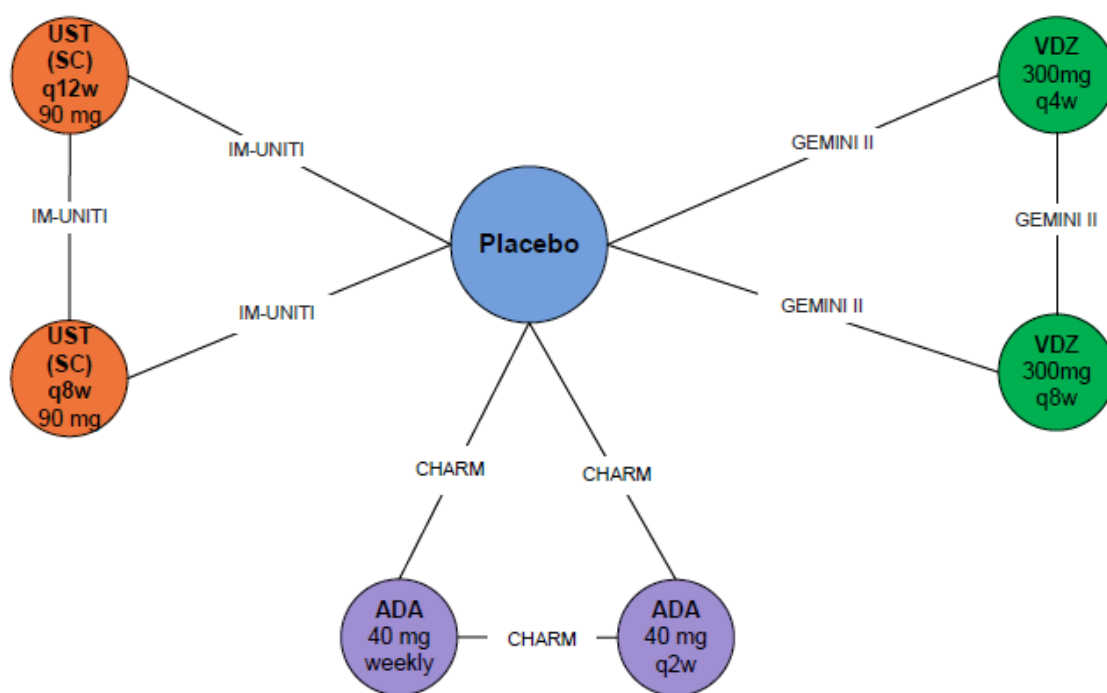
NB: results are presented without IFX as model due to convergence issues when the IFX study was included in the network
In red: Comparisons where interpretation of results was modified in sensitivity analysis.

Doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, com resposta inadequada à terapêutica anti-TNF

A população b) [doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a severa que foram previamente tratados com terapêutica anti-TNF, com resposta inadequada (IR)], coincide com a sub-população 2 da Tabela 1.

A rede de evidência incluiu 3 estudos, e encontra-se na Figura 12. Os comparadores incluem ustecinumab, adalimumab, e vedolizumab. O modelo estatístico foi baseado no DIC, tendo sido utilizado o modelo fixed-effect.

Figura 12: ustecinumab vs comparadores em doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, previamente tratados com terapêutica anti-TNF



ADA: adalimumab; UST: ustecinumab; VDZ: vedolizumab

As imputações obtidas da sequência de tratamento e usadas na análise estão descritas nas Figuras 13 e 14.

Figura 13: Análise de tratamentos sequenciais: imputações para o outcome resposta clínica CDAI100 na população previamente tratada com terapêutica anti-TNF

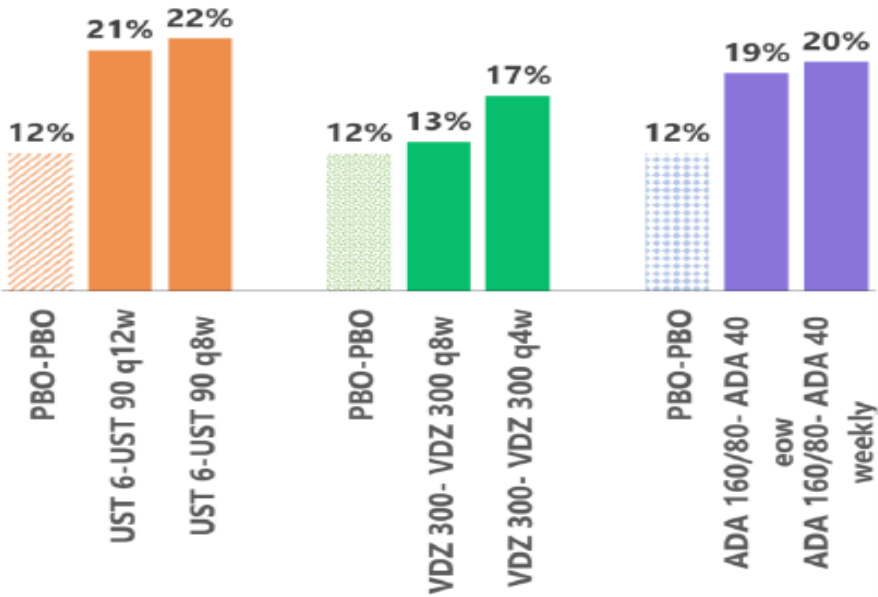
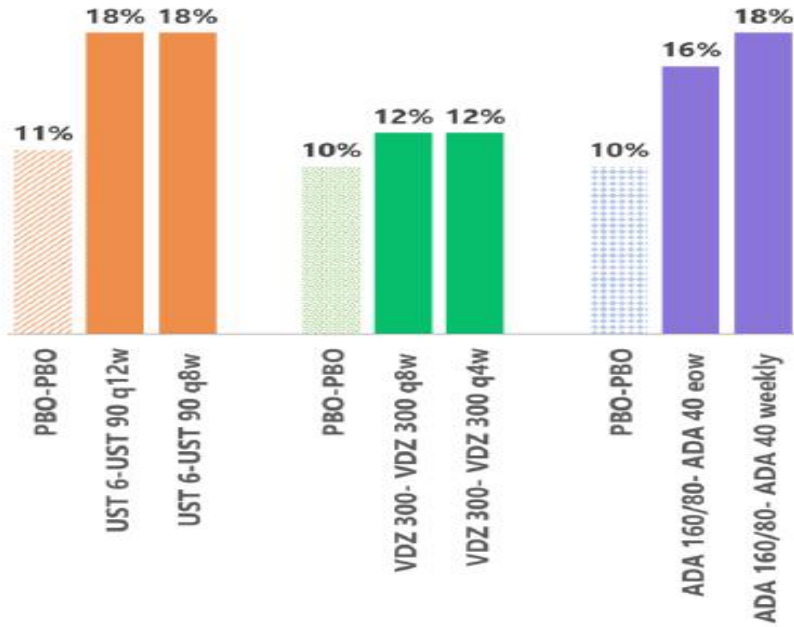


Figura 14: Análise de tratamentos sequenciais: imputações para o outcome remissão clínica CDAI<150 na população previamente tratada com terapêutica anti-TNF



Eficácia

Os resultados dos estudos de ustecinumab vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede) para a resposta clínica (CDAI100), e remissão clínica (CDAI<150) (modelo fixed-effect) em doentes adultos, com doença de Crohn ativa, moderada a severa, previamente tratados com terapêutica anti-TNF estão representados nas Tabelas 11 e 12.

Em relação ao outcome resposta clínica CDAI100, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,15; IC95% 0,56 a 2,32), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,07; IC95% 0,53 a 2,14). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,22; IC95% 0,60 a 2,46), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,14; IC95% 0,56 a 2,28).

Em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,11; IC95% 0,52 a 2,35), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,94; IC95% 0,45 a 1,97). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,17; IC95% 0,56 a 2,49), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,00; IC95% 0,48 a 2,09).

Stelara (ustecinumab)

Tabela 11: Resultados de eficácia (odds ratio mediano) dos estudos ustecinumab vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede) para a resposta clínica (CDAI100) na semana 52 (modelo fixed-effect) em doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, previamente tratados com terapêutica anti-TNF

Base case analysis					Sensitivity analysis adjusting for additional uncertainty (Baseline log odds model)				
Comparison	Median	SD	95% CrI	Bayesian Pr	Comparison	Median	SD	95% CrI	Bayesian Pr
UST Q12W vs. PBO	1.94	0.41	[1.31, 2.9]	100%	UST Q12W vs. PBO	2.01	0.4	[1.37, 2.93]	100%
UST Q8W vs. PBO	2.06	0.43	[1.4, 3.08]	100%	UST Q8W vs. PBO	2.14	0.42	[1.46, 3.11]	100%
ADA eow vs. PBO	1.69	0.55	[0.95, 3.07]	96%	ADA eow vs. PBO	1.69	0.68	[0.82, 3.45]	92%
ADA weekly vs. PBO	1.82	0.58	[1.03, 3.27]	98%	ADA weekly vs. PBO	1.81	0.73	[0.89, 3.69]	95%
VDZ Q8W vs. PBO	1.1	0.32	[0.64, 1.88]	63%	VDZ Q8W vs. PBO	1.13	0.41	[0.58, 2.17]	64%
VDZ Q4W vs. PBO	1.48	0.41	[0.89, 2.48]	93%	VDZ Q4W vs. PBO	1.52	0.54	[0.8, 2.89]	90%
UST Q12W vs. ADA eow	1.15	0.46	[0.56, 2.32]	65%	UST Q12W vs. ADA eow	1.19	0.56	[0.53, 2.68]	67%
UST Q8W vs. ADA eow	1.22	0.48	[0.6, 2.46]	71%	UST Q8W vs. ADA eow	1.27	0.6	[0.57, 2.85]	72%
UST Q12W vs. ADA weekly	1.07	0.42	[0.53, 2.14]	57%	UST Q12W vs. ADA weekly	1.11	0.52	[0.49, 2.49]	60%
UST Q8W vs. ADA weekly	1.14	0.44	[0.56, 2.28]	64%	UST Q8W vs. ADA weekly	1.18	0.55	[0.53, 2.64]	66%
UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.77	0.66	[0.91, 3.45]	95%	UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.78	0.77	[0.83, 3.81]	93%
UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.89	0.7	[0.97, 3.67]	97%	UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.9	0.82	[0.89, 4.04]	95%
UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.31	0.47	[0.68, 2.5]	80%	UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.32	0.56	[0.62, 2.78]	76%
UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.4	0.5	[0.73, 2.66]	85%	UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.41	0.59	[0.66, 2.95]	82%

In **red**: Comparisons where interpretation of results was modified in sensitivity analysis.

Tabela 12: Resultados de eficácia (odds ratio mediano) dos estudos ustecinumab vs comparadores (rede de evidência para a meta-análise em rede) para a remissão clínica (CDAI<150) na semana 52 (modelo fixed-effect) em doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, previamente tratados com terapêutica anti-TNF

Base case analysis					Sensitivity adjusting for additional uncertainty (Baseline log odds model)				
Comparison	Median	SD	95% CrI	Bayesian Pr	Comparison	Median	SD	95% CrI	Bayesian Pr
UST Q12W vs. PBO	1.66	0.37	[1.1; 2.54]	99%	UST Q12W vs. PBO	1.75	0.37	[1.16; 2.61]	100%
UST Q8W vs. PBO	1.75	0.39	[1.17; 2.68]	100%	UST Q8W vs. PBO	1.84	0.39	[1.23; 2.75]	100%
ADA eow vs. PBO	1.50	0.51	[0.81; 2.8]	90%	ADA eow vs. PBO	1.57	0.68	[0.73; 3.36]	87%
ADA weekly vs. PBO	1.76	0.59	[0.96; 3.24]	97%	ADA weekly vs. PBO	1.85	0.80	[0.87; 3.92]	94%
VDZ Q8W vs. PBO	1.23	0.39	[0.7; 2.2]	77%	VDZ Q8W vs. PBO	1.20	0.47	[0.59; 2.42]	69%
VDZ Q4W vs. PBO	1.23	0.39	[0.7; 2.21]	76%	VDZ Q4W vs. PBO	1.20	0.48	[0.59; 2.43]	69%
UST Q12W vs. ADA eow	1.11	0.47	[0.52; 2.35]	61%	UST Q12W vs. ADA eow	1.11	0.57	[0.47; 2.65]	59%
UST Q8W vs. ADA eow	1.17	0.50	[0.56; 2.49]	66%	UST Q8W vs. ADA eow	1.17	0.60	[0.5; 2.8]	64%
UST Q12W vs. ADA weekly	0.94	0.40	[0.45; 1.97]	44%	UST Q12W vs. ADA weekly	0.94	0.48	[0.4; 2.23]	45%
UST Q8W vs. ADA weekly	1.00	0.42	[0.48; 2.09]	50%	UST Q8W vs. ADA weekly	0.99	0.50	[0.43; 2.35]	49%
UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.35	0.54	[0.66; 2.73]	80%	UST Q12W vs. VDZ Q8W	1.46	0.69	[0.64; 3.29]	82%
UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.43	0.56	[0.7; 2.88]	84%	UST Q8W vs. VDZ Q8W	1.54	0.73	[0.68; 3.48]	85%
UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.35	0.53	[0.66; 2.7]	80%	UST Q12W vs. VDZ Q4W	1.46	0.69	[0.64; 3.31]	82%
UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.43	0.56	[0.7; 2.87]	84%	UST Q8W vs. VDZ Q4W	1.54	0.73	[0.68; 3.49]	85%

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do ustecinumab foi analisado para cada outcome.

Doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, com resposta inadequada a terapêutica convencional

Resposta clínica CDAI100

Não existem dados de comparação direta entre ustecinumab e adalimumab ou infliximab em relação ao outcome resposta clínica CDAI100.

Numa comparação indireta (meta-análise em rede) o ustecinumab mostrou ser comparável ao adalimumab, no que diz respeito ao outcome resposta clínica CDAI100.

Em relação ao outcome resposta clínica CDAI100, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,58; IC95% 0,68 a 3,62), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,16; IC95% 0,51 a 2,6). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,64; IC95% 0,71 a 3,73), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,56; IC95% 0,53 a 2,69).

Não foram apresentados dados de comparação entre o ustecinumab e o infliximab em relação ao outcome resposta clínica CDAI100.

Remissão clínica CDAI<150

Não existem dados de comparação direta entre ustecinumab e adalimumab ou infliximab em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150.

Numa comparação indireta (meta-análise em rede) o ustecinumab mostrou ser comparável ao adalimumab, no que diz respeito ao outcome remissão clínica CDAI<150.

Em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 0,46; IC95% 0,56 a 2,32), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,42; IC95% 0,53 a 2,14). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,22; IC95% 0,60 a 2,46), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,14; IC95% 0,56 a 2,28).

Não foram apresentados dados de comparação entre o ustecinumab e o infliximab em relação ao outcome resposta clínica CDAI100.

Necessidade de cirurgia

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome necessidade de cirurgia.

Stelara (ustecinumab)

Resposta das fistulas

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome resposta das fistulas.

Qualidade de vida por escala validada

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome qualidade de vida por escala validada.

Eventos adversos

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome eventos adversos.

Eventos adversos graves

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome eventos adversos graves.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome interrupção de tratamento por eventos adversos.

Taxa de infecções

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome taxa de infecções.

Taxa de neoplasias

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome taxa de neoplasias.

Doentes adultos, com doença de Crohn ativa moderada a severa, com resposta inadequada a terapêutica anti-TNF

Resposta clínica CDAI100

Não existem dados de comparação direta entre ustecinumab e adalimumab ou infliximab em relação ao outcome resposta clínica CDAI100.

Numa comparação indireta (meta-análise em rede) o ustecinumab mostrou ser comparável ao adalimumab, no que diz respeito ao outcome resposta clínica CDAI100.

Em relação ao outcome resposta clínica CDAI100, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,15; IC95% 0,56 a 2,32), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,07; IC95% 0,53 a 2,14). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab

Stelara (ustecinumab)

40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,22; IC95% 0,60 a 2,46), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,14; IC95% 0,56 a 2,28).

Não foram apresentados dados de comparação entre o ustecinumab e o infliximab em relação ao outcome resposta clínica CDAI100.

Remissão clínica CDAI<150

Não existem dados de comparação direta entre ustecinumab e adalimumab ou infliximab em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150.

Numa comparação indireta (meta-análise em rede) o ustecinumab mostrou ser comparável ao adalimumab, no que diz respeito ao outcome remissão clínica CDAI<150.

Em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,11; IC95% 0,52 a 2,35), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,94; IC95% 0,45 a 1,97). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,17; IC95% 0,56 a 2,49), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,00; IC95% 0,48 a 2,09).

Não foram apresentados dados de comparação entre o ustecinumab e o infliximab em relação ao outcome resposta clínica CDAI100.

Necessidade de cirurgia

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome necessidade de cirurgia.

Resposta das fistulas

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome resposta das fistulas.

Qualidade de vida por escala validada

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome qualidade de vida por escala validada.

Eventos adversos

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome eventos adversos.

Eventos adversos graves

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome eventos adversos graves.
Interrupção do tratamento por eventos adversos

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome interrupção de tratamento por eventos adversos.

Taxa de infecções

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome taxa de infecções.

Taxa de neoplasias

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome taxa de neoplasias.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Esta classificação significa baixa certeza de resultados. A confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do ustecinumab na indicação “para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do ustecinumab essencialmente em três sub-populações: em doentes com doença de Crohn moderada a grave previamente tratados e com resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, com ou sem corticoides) [sub-população 1], em que a intervenção era ustecinumab, e os comparadores eram o adalimumab, ou infliximab; em doentes com doença de Crohn moderada a grave previamente tratados e com resposta inadequada ou intolerância a terapêutica anti-TNF (sub-população 2), em que a intervenção era ustecinumab, e os comparadores eram adalimumab, ou infliximab; e em doentes com doença de Crohn moderada a grave previamente tratados e com resposta inadequada ou intolerância a todos os agentes anti-TNF (sub-população 3), em que a intervenção era ustecinumab, e o comparador era melhores cuidados médicos e cirúrgicos de suporte.

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do ustecinumab submetida pela empresa que incluiu três estudos randomizados (UNITI, UNITI II, e IM-UNITI), e uma meta-análise em rede comparando ustecinumab com adalimumab, em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α . O estudo UNITI-1 compara ustecinumab com placebo em doentes com doença de Crohn que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com antagonistas do TNF alfa. O estudo UNITI-2 compara ustecinumab com placebo em doentes com doença de Crohn que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder, ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica com imunossuppressores (azatioprina, mercaptopurina, ou metotrexato) ou corticoides. O estudo IM-UNITI foi um estudo de extensão destes dois estudos. Estes estudos foram considerados não relevantes para responder ao problema de decisão. O estudo considerado relevante foi a meta-análise em rede.

Tendo sido submetida pela empresa uma revisão sistemática que teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) o ustecinumab com agentes anti-TNF em doentes com doença de Crohn moderada a grave, previamente tratados com, e com resposta inadequada a, terapêutica convencional, e em doentes com doença de Crohn moderada a grave, previamente tratados com, e com resposta inadequada a, terapêutica anti-TNF, foi mostrada comparabilidade em relação a adalimumab nas sub-populações 1 e 2, no que diz respeito aos outcomes resposta clínica CDAI100 e remissão clínica CDAI<150.

Na população com resposta inadequada à terapêutica convencional, e em relação ao outcome resposta clínica CDAI100 avaliado aos 12 meses, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,58; IC95% 0,68 a 3,62), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,16; IC95% 0,51 a 2,6). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,64; IC95% 0,71 a 3,73), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,56; IC95% 0,53 a 2,69). Na população com resposta inadequada à terapêutica convencional, e em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150 avaliado aos 12 meses, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 0,46; IC95% 0,56 a 2,32), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,42; IC95% 0,53 a 2,14). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,22; IC95% 0,60 a 2,46), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,14; IC95% 0,56 a 2,28).

Na população com resposta inadequada à terapêutica anti-TNF, e em relação ao outcome resposta clínica CDAI100 avaliado aos 12 meses, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,15; IC95% 0,56 a 2,32), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,07; IC95% 0,53 a 2,14). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,22; IC95% 0,60 a 2,46), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,14; IC95% 0,56 a 2,28). Na população com resposta inadequada à terapêutica anti-TNF, e em relação ao outcome remissão clínica CDAI<150 avaliado aos 12 meses, o ustecinumab 90 mg cada 12 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,11; IC95% 0,52 a 2,35), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 0,94; IC95% 0,45 a 1,97). O ustecinumab 90 mg cada 8 semanas foi comparável a adalimumab 40 mg cada 2 semanas (odds ratio 1,17; IC95% 0,56 a 2,49), e a adalimumab 40 mg semanal (odds ratio 1,00; IC95% 0,48 a 2,09).

Tendo sido demonstrada preocupação com o facto de não existirem dados de segurança comparativa, num contexto em que existe sugestão de que o tratamento com ustecinumab pode estar associado a uma maior incidência de eventos adversos do que a terapêutica com adalimumab, a empresa informou que considerou que não foi viável apresentar dados comparativos de segurança na população previamente tratada pela existência de elevada heterogeneidade entre estudos que punham em causa o princípio de transitividade. Contudo, a empresa não explica porque motivo a análise de tratamentos sequenciais utilizada para lidar com este problema em relação aos outcomes de eficácia, não pode ser aplicada em relação aos outcomes de segurança. Este facto (ausência de dados comparativos sobre segurança) pode por em causa a validade das conclusões sobre a comparabilidade entre fármacos.

Elementos adicionais considerados na tomada de decisão

Na prática clínica atual da doença de Doença de Cronh, os doentes são tratados inicialmente com fármaco convencionais (ex: messalazina, azatioprina) e progridem para tratamento com fármacos biológicos: infliximab, adalimumab, vedolizumab. O fármaco ustecinumab apresenta um mecanismo de ação diferente dos fármacos biológicos financiados para tratamento da Doença de Cronh.

Da avaliação farmacoterapêutica, e conforme acima referido, foi demonstrada equivalência terapêutica com o fármaco adalimumab, não existindo dados relativos aos resultados da utilização de ustecinumab nos doentes com resposta inadequada a todos fármacos anti-TNF.

Neste âmbito, foi solicitado um parecer à Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), tendo sido parecer desta comissão permitir manter as opções mais custo-efetivas em qualquer linha.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento anual entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.

O custo da terapêutica com Stelara (ustecinumab) é inferior ao custo da terapêutica com Humira (Adalimumab).

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de ustecinumab, “*tratamento de adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas*”, tendo sido concluído que o ustecinumab apresenta comparabilidade em relação a adalimumab. O custo da terapêutica com Stelara (ustecinumab) é inferior ao custo da terapêutica com adalimumab.

O custo da terapêutica com Stelara (ustecinumab) é inferior ao custo da terapêutica com Humira (Adalimumab).

O medicamento em questão foi alvo de contrato entre o INFARMED I.P. e o Titular de AIM da qual resultaram melhores condições para o SNS.

12. Referências bibliográficas

- Feagon BG et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. N England J Med 2016; 375: 1946-1960
- Stelara® for the treatment of moderate to severe Crohn’s disease. Network meta-analysis. Study Report. Amaris. Janssen.