



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: USTEKINUMABUM

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător sau au dezvoltat intoleranță, fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice*

Data depunerii dosarului

04.12.2025

Număr dosar

87422

Recomandare: actualizarea protocolului terapeutic prin adăugarea unui grup populațional nou reprezentat de pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător sau au dezvoltat intoleranță, fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice



DATE GENERALE

1.1. DCI: USTEKINUMABUM

1.2. DC: STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: L04AC05

1.4. Data eliberării APP: data primei autorizări: 16 ianuarie 2009

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Medicament	STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	130 mg/26 ml (5 mg/ml)	90 mg/ml
Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă	soluție injectabilă
Calea de administrare	administrare intravenoasă	administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. de sticla cu capacitatea de 30 ml x 26 ml sol.	cutie cu 1 seringă de sticla cu capacitate de 1 ml x 1 ml sol

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 127/16.02.2026.

Medicament	STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	880,70 lei	11.466,80 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	880,70 lei	11.466,80 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Boala Crohn la copii și adolescenți

STELARA este indicat în tratamentul pacienților copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător sau au dezvoltat intoleranță, fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice.

Doza

Copii și adolescenți

Boala Crohn la copii și adolescenți (pacienți cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg)

Tratamentul cu STELARA se va iniția prin administrarea intravenoasă a unei doze unice stabilite în funcție de greutatea corporală. Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de STELARA 130 mg după cum este indicat în Tabelul 1.

Tabelul 1 Doza inițială de STELARA cu administrare intravenoasă

Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării	Doza recomandată ^a	Numărul de flacoane de STELARA 130 mg
≥ 40 kg până la ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximativ 6 mg/kg

Prima administrare subcutanată a dozei de STELARA 90 mg trebuie efectuată în săptămâna 8 după doza administrată intravenos. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Pacienții care pierd răspunsul în cazul administrării la interval de 12 săptămâni pot beneficia de o creștere a frecvenței administrării la interval de 8 săptămâni.

Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție IV sau după 16 săptămâni de la ajustarea dozei.

Terapia cu imunomodulatoare, cu compuși de 5-aminosalicilați (5-ASA), cu antibiotice și/sau cu corticosteroizi poate fi continuată în timpul tratamentului cu STELARA. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu STELARA, dozele acestor medicamente pot fi reduse sau administrarea poate fi întreruptă, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA în tratamentul bolii Crohn la pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală mai mică de 40 kg sau al colitei ulcerative la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

STELARA 130 mg trebuie administrat exclusiv pe cale intravenoasă. Administrarea trebuie să se facă în decurs de minimum o oră.

STELARA 45 mg în flacoane sau 45 mg și 90 mg seringi preumplute sunt destinate exclusiv injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare. După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparținătorul acestuia pot injecta STELARA, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienților. Pacienții sau aparținătorii acestora trebuie instruiți să injecteze cantitatea prescrisă de STELARA, potrivit indicațiilor din prospect.



PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Johnson & Johnson România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI USTEKINUMABUM și DCI STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen), conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat. Compania solicită adăugarea unui grup populațional nou reprezentat de *pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător sau au dezvoltat intoleranță, fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice* la indicația rambursată STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α .

Deoarece RCP prevede pentru STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut următoarele aspecte:

- este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată spre severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la terapiile convenționale, fie la antagoniști TNF α , fie aceste terapii le sunt contraindicate din punct de vedere medical;

- Siguranța și eficacitatea STELARA pentru tratamentul bolii Crohn la pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală mai mică de 40 kg sau al colitei ulcerative la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Stiloul injector (pen) preumplut nu a fost studiat la copii și adolescenți și nu este recomandată utilizarea acestuia la pacienți copii și adolescenți. Pentru doze și mod de administrare la copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn, consultați pct. 4.2 din RCP pentru concentrat pentru soluția perfuzabilă și pentru seringă preumplută,

raportul de evaluare și decizia vor viza medicamentele STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, medicamente care se adresează grupului populațional pentru care compania a solicitat evaluarea.

DCI USTEKINUMABUM este inclus necondiționat în HG. Nr. 720/2008 Republicată pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, în sublista C, Secțiunea C1, G31a *Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt* și poate fi prescris rambursat conform

Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE

INTESTINALĂ din OMS/CNAS nr.564/499/2021

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (entero-CT, entero-RMN, capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional).

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere în greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbumemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului), histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie); endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane, iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei avansate (biologice sau cu molecule de sinteză țintite):

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul avansat
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.

2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatele, cu excepția metotrexatului).

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, tratamentul biologic, tratamentul cu molecule de sinteză țintite (nu corticoizii).

III. **Tratamentul standard**

2. **Boala Crohn (BC)**

a. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

b. Imunomoduloarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

c. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese/supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastructurale).

IV. **Tratamentul avansat (agenți biologici și molecule de sinteză țintite)**

Indicațiile tratamentului biologic (infliximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, **ustekinumab - boală Crohn (original și biosimilar)** și colită ulcerativă (original), tofacitinib, upadacitinib, filgotinib.

1. **Boala Crohn:**

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența absceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN).

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic).

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asocieră cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomoduloare (Azatioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

NOTĂ

- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

A. **Tratamentul de inducție:**

- **Ustekinumab** - boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original). Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

B. **Tratamentul de menținere a remisiunii:**

• **Ustekinumab** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

- Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
- Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
- Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.

- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui **segment populațional nou**, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.**”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Aproximativ 25% dintre pacienții cu boală inflamatorie intestinală (BII) sunt diagnosticați înaintea vârstei de 18 ani, fiind încadrați în categoria BII cu debut pediatric. Datele epidemiologice indică o creștere a incidenței în rândul populației pediatrice din America de Nord, prevalența fiind estimată la 77 cazuri la 100.000 de copii în anul 2016. Cea mai semnificativă creștere procentuală a incidenței se observă în grupa de vârstă sub 5 ani. În cadrul BII pediatrice, boala Crohn prezintă o prevalență aproape dublă comparativ cu colita ulcerativă (45,9 versus 21,6 cazuri la 100.000 de locuitori).

În Europa, incidența bolii Crohn și a colitei ulcerative la populația pediatrică este mai ridicată în nordul Europei comparativ cu alte regiuni ale continentului. În ultimele cinci decenii, s-a observat o creștere semnificativă a incidenței ambelor afecțiuni, tendință raportată la scară largă în Europa.

Pentru boala Crohn pediatrică, cele mai marcate creșteri ale incidenței au fost descrise în Suedia, Țara Galilor, Anglia, Cehia, Danemarca și Ungaria, în timp ce pentru colita ulcerativă pediatrică, creșteri notabile au fost raportate în Cehia, Irlanda, Suedia și Ungaria.

În anumite regiuni europene, inclusiv în Scandinavia, incidența bolii Crohn pediatrice a atins valori de 9-10 cazuri la 100 000 de locuitori. În general, incidența colitei ulcerative pediatrice este ușor inferioară celei a bolii Crohn. Prevalența raportată variază între 8,2 și aproximativ 60 de cazuri la 100 000 de locuitori pentru boala Crohn și între 8,3 și aproximativ 30 la 100 000 de locuitori pentru colita ulcerativă.

Pacienții cu debut în copilărie prezintă mai frecvent forme severe de boală și necesită tratament imunosupresor într-o proporție mai mare comparativ cu pacienții cu debut la vârsta adultă.

Deși vârsta medie la diagnostic este cuprinsă între 10 și 12 ani, un subgrup în creștere în cadrul BII pediatrice este reprezentat de cohorta cu debut foarte precoce, care include copiii diagnosticați până la vârsta de 6 ani. Aceasta constituie o populație distinctă și complexă, caracterizată printr-un fenotip al bolii cu localizare predominant colonică, refractar la terapiile convenționale și frecvent asociat cu imunodeficiențe primare.

Pacienții cu debut foarte precoce prezintă adesea forme mai severe de boală, cu ameliorare mai redusă a creșterii pe parcursul urmăririi, o probabilitate mai mare de intervenții chirurgicale și eșec terapeutic medicamentos, precum și o frecvență crescută a reinternărilor comparativ cu copiii diagnosticați la vârste mai mari.

Terapia în boala Crohn pediatrică are ca obiectiv principal reducerea inflamației, cu atingerea vindecării mucoasei și prevenirea complicațiilor asociate bolii, concomitent cu optimizarea statusului nutrițional, a creșterii și a calității vieții. Elaborarea unor planuri terapeutice individualizate, adaptate vârstei, fenotipului bolii, profilului de reacții adverse medicamentoase și gradului de întârziere a creșterii, este esențială.

În boala Crohn pediatrică numărul terapiilor aprobate rămâne limitat, în pofida provocărilor și complexității specifice acestei populații. Creșterea prevalenței, recunoașterea complexității bolii și persistența opțiunilor terapeutice restrânse subliniază importanța ca medicii gastroenterologi să dețină cunoștințe aprofundate pentru optimizarea managementului pacienților cu debut pediatric al bolii Crohn.

Similar adulților, boala Crohn cu debut pediatric se poate manifesta prin dureri abdominale, diaree, rectoragii, constipație, scădere ponderală, leziuni aftoase bucale, febră și artralгии. Simptomatologia este heterogenă și adesea insidioasă.

O particularitate majoră a bolilor inflamatorii intestinale la copil este impactul asupra creșterii și dezvoltării. Întârzierea creșterii staturo-ponderale și pubertatea întârziată sunt frecvent prezente la momentul diagnosticului în boala Crohn pediatrică și pot reprezenta primele manifestări ale bolii. Etiologia deficitului de creștere este multifactorială, fiind determinată în principal de creșterea consumului energetic și de consecințele metabolice ale inflamației, la care se adaugă aportul alimentar redus și malabsorbția.

Cele mai frecvente simptome raportate în boala Crohn includ diaree, dureri abdominale și întârziere în creștere. Simptomele de alarmă care trebuie identificate și investigate cu atenție includ rectoragii, eliminarea nocturnă de materii fecale, tenesme rectale, vărsăturile și scăderea în greutate. Similar adulților, manifestările extraintestinale pot afecta mai multe sisteme. Acestea includ: manifestări dermatologice, precum eritemul nodos și pyoderma gangrenosum; afecțiuni reumatologice, cum sunt artrita și spondilita anchilozantă; afecțiuni oftalmologice, precum uveita; manifestări hepatobiliare, inclusiv colangita sclerozantă primară și hepatita autoimună; probleme urologice, cum ar fi nefrolitiaza; tulburări hematologice, precum anemia prin deficit de fier și tromboembolismul venos. Unele dintre aceste manifestări apar în contextul activității bolii, în timp ce altele pot să se manifeste chiar și atunci când boala este controlată. Numeroasele manifestări extraintestinale pot influența deciziile terapeutice și prognosticul pe termen lung al pacienților.

Examinarea fizică reprezintă o componentă esențială în evaluarea și diagnosticul bolii Crohn pediatrică. Este importantă evaluarea pierderii ponderale și a scăderii vitezei de creștere în înălțime. Totodată, aprecierea stadiului pubertar utilizând scala Tanner este esențială. Examinarea pentru manifestările extraintestinale, precum ulcerațiile



orale, artrita, degetele hipocratice, hepatomegalia și erupțiile cutanate, trebuie realizată sistematic. Examinările abdominale și perianale trebuie efectuate cu atenție sporită.

Testele de laborator care se fac pacienților suspecți de BC includ următoarele determinări: hemoleucogramă completă, electroliți, chimie hepatică, proteina C reactivă, VSH, calprotectina fecală, toxina Clostridium difficile, antigen giardia și cryptosporidium, imunoglobuline (IgA, IgM, IgE, IgG și subclase). Este important de subliniat că rezultate normale ale analizelor de laborator nu exclud diagnosticul de boală inflamatorie intestinală. Înainte de evaluarea endoscopică, trebuie efectuate teste de materii fecale pentru a exclude cauzele infecțioase ale diareei cronice sau sangvinolente. Un rezultat pozitiv pentru o infecție nu exclude BII, însă pacientul trebuie tratat sau monitorizat corespunzător înainte de investigații suplimentare.

Calprotectina fecală reprezintă un marker non-invaziv util pentru evaluarea inflamației intestinale și este utilizată pentru monitorizarea răspunsului la tratament și a recurenței bolii. Utilizarea sa trebuie făcută cu discernământ, deoarece nu este specifică pentru BII, reflectă mai bine inflamația colonică decât pe cea a intestinului subțire și poate fi crescută în contextul enteritei infecțioase, prezenței sângelui intestinal, polipilor inflamatori, administrării de antiinflamatoare nesteroidiene sau în cadrul proceselor oncologice. Calprotectina nu poate înlocui evaluarea endoscopică.

Endoscopia superioară gastrointestinală și colonoscopia reprezintă metodele de referință pentru stabilirea diagnosticului definitiv de boală Crohn. Atât Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN), cât și Societatea Nord-Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (NASPGHAN), împreună cu Crohn's & Colitis Foundation, recomandă realizarea colonoscopiei totale cu intubare ileală, endoscopia superioară, recoltarea multiplă de biopsii și explorarea intestinului subțire pentru confirmarea diagnosticului. Intubarea ileală este esențială, având în vedere că aproximativ 9% dintre copiii cu BC prezintă boală ileală izolată. În populația pediatrică, biopsia este indispensabilă, evidențiind inflamație cronică caracteristică BII la examenul histologic.

Imagistica intestinului subțire joacă un rol important în evaluarea completă a tractului intestinal și este utilă pentru identificarea complicațiilor transmurale, cum ar fi fistulele și abcese. În cazul pacienților pediatrici, alegerea metodei imagistice implică considerente suplimentare, incluzând toleranța pacientului la procedură, durata examinării, necesitatea sedării, ingestia de substanță de contrast și expunerea la radiații. Avantajele și limitările fiecărei metode de imagistică trebuie evaluate individual pentru a optimiza diagnosticul și managementul pacienților.

Deciziile terapeutice în boala Crohn pediatrică se bazează pe severitatea bolii, localizarea și fenotipul acesteia, statusul de creștere și dezvoltare, preferințele pacientului și familiei, precum și impactul asupra calității vieții. Similar adulților, obiectivul terapiei nu este doar inducerea și menținerea remisiunii clinice, ci și obținerea vindecării mucoasei, care s-a dovedit a reduce riscul de spitalizare, intervenții chirurgicale și complicații ale bolii, și, în cazul

pacienților pediatrici, corectează deficitul de creștere. Instituirea precoce a terapiei eficiente este esențială în BC pediatrică, având în vedere fenotipul mai complex și mai agresiv al bolii.

Mijloace terapeutice în colita ulcerativă și boala Crohn includ pe lângă terapia nutrițională: 5-amino-salicilați (5ASA), budesonid, prednison/prednisolon, azatioprină, metotrexat, antibiotice, infliximab, adalimumab, intervenții chirurgicale.

Dacă nutriția enterală exclusivă nu este tolerată sau nu funcționează după două până la patru săptămâni, se poate recurge la corticosteroizi administrați pe cale sistemică pentru a induce remisiunea bolii Crohn. Deși corticosteroizii sunt folosiți de decenii în tratamentul copiilor, există surprinzător de puține dovezi privind eficacitatea lor la această populație.

Utilizarea corticosteroizilor diferă semnificativ între centre și țări, fiind influențată de experiența locală a medicilor, preferințele acestora și considerente economice. Administrarea corticosteroizilor crește riscul de infecții și de abcese intra-abdominale sau pelviene, iar pacienții raportează că cele mai importante efecte secundare sunt creșterea în greutate, insomnia și modificările faciale caracteristice sindromului Cushing.

Doza inițială de prednisolon depinde de greutatea pacientului și trebuie redusă treptat după atingerea remisiunii clinice, dar nu mai târziu de patru săptămâni de la începerea tratamentului. În cazul bolii ileocecale ușoare, dacă nutriția enterală exclusivă nu este suficient de eficientă, este preferabil tratamentul cu budesonid cu eliberare ileală față de prednisolon. La pacienții cu greutatea mai mare de 40 kg, doza inițială de budesonid este de 9 mg pe zi timp de șase săptămâni, urmată de reducerea treptată la 6 mg pe zi timp de două săptămâni și apoi la 3 mg pe zi timp de alte două săptămâni. Doze de până la 12 mg pe zi au fost utilizate în primele patru săptămâni. Probabilitatea apariției efectelor adverse este mai mică decât în cazul corticosteroizilor convenționali.

Dintre toate terapiile medicamentoase autorizate, agenții anti-TNF, cum sunt infliximab și adalimumab, sunt foarte eficienți în inducerea remisiunii clinice și endoscopice și, prin urmare, au avut un impact semnificativ asupra îngrijirii pacienților pediatrici.

Se recomandă terapia cu anti-TNF ca tratament primar de inducție și întreținere la copiii cu risc crescut de evoluție nefavorabilă. Agenții anti-TNF ar trebui luați în considerare devreme în planul de tratament la pacienții cu întârziere severă de creștere sau la cei care nu ating remisiunea clinică (PCDAI <10) și biochimică (calprotectină fecală <250 μg/g) după inducția cu nutriție enterală exclusivă sau corticosteroizi.

Administrarea intravenoasă a infliximabului se face de obicei în doza de 5 mg/kg, cu trei doze de inducție aplicate pe parcursul a șase săptămâni (săptămânile 0, 2 și 6), urmate de terapie de întreținere cu 5 mg/kg la intervale de opt săptămâni. Totuși, există numeroase dovezi conform cărora copiii cu greutatea sub 30 kg, precum și cei cu boală extinsă și niveluri scăzute de albumină serică, necesită doze mai mari la inducție, de până la 10 mg/kg, intervale mai scurte între administrări sau ambele, pentru a atinge nivelurile țintă ale medicamentului.

Adalimumabul se administrează subcutanat. La pacienții cu greutatea peste 40 kg, doza inițială de inducție este de 160 mg, urmată de 80 mg la săptămâna 2 și, ulterior, de o doză de întreținere de 40 mg la fiecare două săptămâni. La pacienții cu greutatea sub 40 kg, se recomandă 80 mg la săptămâna 0, 40 mg la săptămâna 2 și 20 mg de la săptămâna 4 în continuare; totuși, având în vedere dovezile privind subdozarea la copiii mici, pot fi necesare doze mai mari în cazuri specifice. Injecțiile săptămânale trebuie luate în considerare la pacienții care pierd răspunsul la tratament sau au niveluri scăzute ale medicamentului.

Ustekinumab, un anticorp monoclonal care țintește interleukinele 12 și 23, a demonstrat eficacitate în inducerea și menținerea remisiunii clinice în studii randomizate, controlate cu placebo, efectuate la pacienți adulți cu boală Crohn activă, inclusiv la cei care anterior nu au răspuns sau nu au tolerat terapia anti-TNF.

Ulterior, prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2025) 2109 final/31.03.2025 de modificare a autorizației de comercializare a „Stelara - ustekinumab”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2009)236/16.01.2009, medicamentul Stelara a fost autorizat pentru tratamentul populației pediatrice cu boala Crohn, având indicația: *STELARA este indicat în tratamentul pacienților copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător sau au dezvoltat intoleranță, fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice.*

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 48 de pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, într-o analiză intermediară a unui studiu multicentric de fază 3 (UNITI-Jr), efectuat la copii și adolescenți cu boală Crohn activă, moderată până la severă (definită printr-un scor al Indicelui de activitate al bolii Crohn la copii și adolescenți [PCDAI] >30) până la 52 de săptămâni de tratament (8 săptămâni de tratament de inducție și 44 de tratament de întreținere). Pacienții incluși în studiu fie nu răspuseseră adecvat la, fie nu toleraseră tratamentul biologic anterior sau tratamentul convențional pentru boala Crohn. Studiul a inclus o fază în regim deschis cu tratament de inducție cu o doză unică de ustekinumab administrată intravenos de aproximativ 6 mg/kg, urmată de o fază randomizată, în regim dublu-orb, cu tratament de întreținere cu utilizare subcutanată, cu doză de ustekinumab 90 mg administrată fie la interval de 8 săptămâni, fie la interval de 12 săptămâni.

Rezultate privind eficacitatea

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost remisiunea clinică în săptămâna 8 a tratamentului de inducție (definită ca scor PCDAI \leq 10). Proporția pacienților care au obținut remisiunea clinică a fost de 52,1% (25/48) și este comparabilă cu cea observată în studiile de fază 3 cu ustekinumab la adulți.

Răspunsul clinic a fost observat încă din săptămâna 3. Proporția pacienților cu răspuns clinic în săptămâna 8 (definit ca o reducere față de momentul inițial al scorului PCDAI cu >12,5 puncte, cu un scor PCDAI total de cel mult 30) a fost de 93,8% (45/48).

Tabelul 2 prezintă analizele pentru criteriile finale secundare de evaluare până în săptămâna 44 a tratamentului de întreținere.

Tabelul 2: Rezumatul criteriilor finale secundare de evaluare până în săptămâna 44 a tratamentului de întreținere

	90 mg ustekinumab la interval de 8 săptămâni N = 23	90 mg ustekinumab la interval de 12 săptămâni N = 25	Număr total de pacienți N = 48
Remisiune clinică *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisiune clinică în absența administrării de corticosteroizi [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisiune clinică la pacienții care au fost în remisiune clinică în săptămâna 8 a tratamentului de inducție*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Răspuns clinic [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Răspuns endoscopic [£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Remisiunea clinică este definită ca scor PCDAI ≤ 10 puncte.

§ Remisiunea în absența administrării de corticosteroizi este definită ca scor PCDAI ≤ 10 puncte și fără administrarea de corticosteroizi timp de cel puțin 90 de zile înainte de săptămâna 44 a tratamentului de întreținere.

† Răspunsul clinic este definit ca o scădere față de momentul inițial a scorului PCDAI de $\geq 12,5$ puncte, cu un scor PCDAI total de cel mult 30.

£ Răspunsul endoscopic este definit ca o scădere a scorului SES-CD de $\geq 50\%$ sau un scor SES-CD ≤ 2 , la pacienții cu un scor inițial SES-CD ≥ 3 .

Ajustarea frecvenței schemei terapeutice

Pacienții care au intrat în schema de tratament de întreținere și au prezentat pierdere a răspunsului (LOR), definită pe baza scorului PCDAI, au fost eligibili pentru ajustarea dozei. Pacienții fie au fost trecuți de la schema de tratament cu administrare la interval de 12 săptămâni la schema de tratament cu administrare la interval de 8 săptămâni, fie au continuat schema de tratament cu administrare la interval de 8 săptămâni (ajustare simulată). 2 pacienți au avut frecvența schemei terapeutice ajustată la intervalul mai scurt de administrare a dozei. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost obținută la 100% (2/2) dintre pacienți, la 8 săptămâni după ajustarea dozei.

Profilul de siguranță al schemei pentru tratamentul de inducție și al ambelor scheme pentru tratamentul de întreținere la copii și adolescenți cu o greutate de cel puțin 40 kg este comparabil cu cel stabilit la pacienții adulți cu boală Crohn.

Biomarkeri inflamatori serici și fecali

Modificarea medie față de valoarea inițială în săptămâna 44 a tratamentului de întreținere a concentrațiilor proteinei C-reactive (CRP) și a calprotectinei fecale a fost de -11,17 mg/l (24,159), respectiv de -538,2 mg/kg (1271,33).

Calitatea vieții legate de sănătate

Scorurile totale IMPACT-III și toate subdomeniile (simptome intestinale, simptome sistemice legate de oboseală și stare de bine) au demonstrat îmbunătățiri semnificative clinic după 52 de săptămâni.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost rinofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru STELARA a fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Stelara (DCI Ustekinumabum) este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 3 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Belgia, Germania, Olanda.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **USTEKINUMABUM** și DC **STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**, pentru indicația „*STELARA este indicat în tratamentul pacienților copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător sau au dezvoltat intoleranță, fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice*”, **întrunește criteriile de adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt.**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea **Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**, respectiv includerea grupului populațional reprezentat de *pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg, cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător sau au dezvoltat intoleranță, fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice*, în cadrul indicației rambursate referitoare la boala Crohn a medicamentului **DCI USTEKINUMABUM, cu mențiunea că**



acestui grup populațional îi sunt adresate următoarele concentrații și forme farmaceutice ale medicamentului
Stelara: 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

Referințe bibliografice:

1. Epar Stelara, INN-ustekinumab
2. RCP Stelara, INN-ustekinumab
3. Mitchel, Elana B., and Joel R. Rosh. 2022. "Pediatric Management of Crohn's Disease." *Gastroenterology Clinics of North America*
4. https://ms.ro/media/documents/Ghid_de_diagnostic_si_tratament_in_boala_inflamatorie_intestinala_pediatrica_m_Yq301N0.pdf
5. Roberts et al. 2020. *A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe*
6. Patrick F van Rheenen et al. 2020. *The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update*

Raport finalizat în data de: 04.03.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu