

# Notat

ID2019\_037 Stelara  
(ustekinumab) til moderat til  
alvorleg ulcerøs kolitt hos  
vaksne

30-08-2019

Statens legemiddelverk

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID_nr 2019_037: Ustekinumab (Stelara) - Indikasjon II Behandling av Ulcerøs kolitt</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Janssen-Cilag	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Janssen-Cilag	
<b>Preparat:</b>	Stelara	
<b>Virkestoff:</b>	Ustekinumab	
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av moderat til alvorleg ulcerøs kolitt hos vaksne	
<b>ATC-nr:</b>	L04AC05	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		29.04.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		28-06-2019
Klinikarar kontakta for fyrste gong		23-08-2019
LIS kontakta for fyrste gang av Legemiddelverket.		22-08-2019
Legemiddelverket bede om ytterligare dokumentasjon		23-08-2019
Ytterligare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		26-08-2019
Rapport ferdigstilt:		30-08-2019
Saksbehandlingstid:	64 dagar, inkludert 1 dag ventande på ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket er difor 63 dagar.	
Saksutgreiar:	Tove Ragna Reksten	
Kliniske ekspertar:	Rasmus Goll  Svar frå Bjørn Moum og Lars Normann Karlsen gitt i samband med tidlegare metodevurdering er òg lagt til grunn i dette notatet.	
Kliniske ekspertar har bidrege med avklaringar av sentrale føresetnader i analysen (bl.a. samanliknande behandling, pasientgrunnlag og relevans av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhald. Kliniske ekspertar har ikkje vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeiding av rapporten.		

## BAKGRUNN

Legemiddelverket fekk 29.04.2019 i oppdrag å metodevurdere bestilling ID2019\_037 *Ustekinumab (Stelara) ved moderat til alvorleg ulcerøs kolitt hos vaksne med dosering tilsvarande Crohns sjukdom*. Bestillinga er ei forenkla vurdering med oppsummering av relativ effekt og sikkerheit samanlikna med dagens behandling i norsk klinisk praksis. 17.09.2018 avtalte EUnetHTA og *Janssen Pharmaceutical N.V.* at EUnetHTA skal gjennomføre ei felles vurdering (PTJA07) av relativ effekt og sikkerheit på vegne av medlemslanda; arbeidet skal vere ferdigstilt 22.10.2019 (1). Legemiddelverket har vurdert at PICO (pasient, intervensjon, komparator og endepunkt) er relevant for norsk klinisk praksis. For meir utfyllande skildring av sjukdommen og behandling i norsk klinisk praksis, sjå Legemiddelverkets tidlegare metodevurderingar (2, 3).

## ULCERØS KOLITT

Ulcerøs kolitt er ein kronisk, inflammatorisk tarmsjukdom som i hovudsak råkar endetarmen og nedre del av tjukktarmen. Patogenesen er ukjent, men sjukdommen er truleg eit resultat av ein abnormal immunrespons mot mikrobiota i tarmen i genetisk predisponerte personar (4) som fører til sår i tarmslimhinna. Blod og puss i avføringa, diaré, knipsmerter i endetarmen og låg blodprosent er typiske symptom (5), men symptom frå lever, auge, hud og ledd oppstår hos 10-20 % av pasientane (6). Insidensen i Noreg er 12-15 per 100 000, og prevalensen er om lag 500 av 100 000 (7).

## BEHANDLING

Konvensjonell terapi i Norge inkluderer bruk av prednisolon, mesasalazin, azathioprine, mercaptopurine og methotrexat. I tillegg er følgande preparat inkludert i anbodet frå Sykehusinnkjøp HF (8): adalimumab, infliximab, golimumab og vedolizumab (berre i tilfelle der TNF $\alpha$ -hemmar er kontraindisert eller ikkje har hatt effekt). Det norske fagmiljøet Legemiddelverket har snakka med, anslår at mellom 10 og 15 % blir behandla med biologiske legemiddel, noko som utgjør i underkant av 4000 pasientar årleg. Følgande indikasjonar er internasjonalt tilrådd for behandling med biologiske legemiddel (9): Når pasienten ikkje kan eller vil opererast, og:

- Moderat til alvorleg sjukdomsaktivitet til trass for optimal dosering med konvensjonell terapi
- Moderat til alvorleg sjukdomsaktivitet hos pasientar som av ulike årsaker ikkje kan få konvensjonell terapi
- Steroidavhengig sjukdom

Det er for tida ingen retningslinjer for kor vidt behandling med biologiske legemiddel bør eller skal stoppast ved remisjon/slimhinnetilheling (10), men ein norsk studie for å vurdere dette er i gang (11). Erfaringar frå både kliniske studiar og norsk klinisk praksis viser at ein stor del av pasientane ikkje oppnår klinisk remisjon med tilgjengeleg behandling. Rundt 30 % responderer ikkje på anti-TNF $\alpha$ -behandling, og like mange vil utvikle resistens mot behandlinga med tida (12). Femti prosent vil ikkje respondere på eller utvikle resistens mot vedolizumabbehandling, som berre er godkjent for pasientar som har svikta på anti-TNF $\alpha$ -behandling (13), og tofacitinib, som ikkje er tatt i bruk i norsk klinisk praksis, er vurdert å ha same effekt (14). Behovet for behandlingalternativ er difor stort.

## STELARA (USTEKINUMAB)

Ustekinumab er eit humant IgG1k monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til p40-subbeininga av dei humane cytokina interleukin (IL) 12 og IL-23. Dermed utøvar ustekinumab sin kliniske effekt på både IL-12 og IL-23-avhengige immunologiske prosessar, i hovudsak på effektbanene til T-celletypane Th1 og Th17. Spesielt IL-23/Th17-kaskaden er vist å spele ei viktig rolle i ulcerøs kolitt (15), og saman

med genetiske assosiasjonar til funksjonelle mutasjonar i IL-23-reseptoren (16), er rasjonalet for bruk av IL-12/IL-23p40-hemmarar i ulcerøs kolitt på plass.

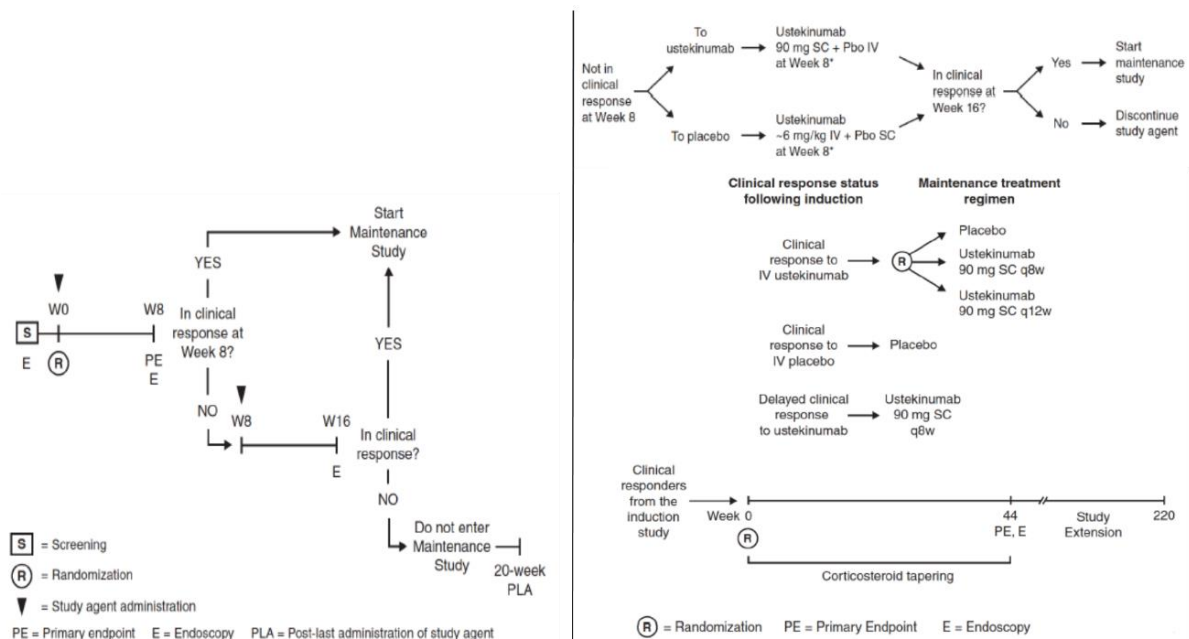
Ustekinumab fekk positive opinion i CHMP 25.juli 2019 (17) og forventar marknadsføringsløyve (MT) medio september. Frå før har ustekinumab MT for psoriasis, psoriasis artritt og Crohns sjukdom. Ustekinumab kjem i tre styrkar: 45 mg (sc), 90 mg (sc) og 130 mg (iv), der dei to siste er aktuelle ved behandling av ulcerøs kolitt. Behandling med ustekinumab startar med intravenøs induksjonsterapi dosert etter kroppsvekt (6 mg/kg, sjå Tabell 1), og held fram med 90 mg subkutan (sc) injeksjon etter 8 veker. Vidare vedlikehaldsbehandling er 90 mg sc kvar 8. eller 12. veke, avhengig av individuell respons. Dersom det ikkje er målbar effekt etter 16 veker, eller 16 veker etter endring i doseintervall, skal seponering vurderast (18).

**Tabell 1: Dosering ved induksjonsterapi med ustekinumab**

Kroppsvekt	Tilrådd dosering	Tal på 130 mg (5mg/mL) hetteglas
≤ 55 kg	260 mg	2
>55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

## INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Janssen-Cilag har sendt inn data frå den randomiserte, dobbelt-blinda, placebo-controllerte fase III studien UNIFI (NCT02407236) (19) saman med ei nettverksmetaanalyse som samanliknar effektdata for alle EMA-godkjente terapiar for ulcerøs kolitt. UNIFI inkluderer både anti-TNF $\alpha$ -naive og –eksponerte pasientar (n=961) med moderat til alvorleg aktiv ulcerøs kolitt, og er delt inn i ein induksjonsfase (8 veker) og vedlikehaldsfase (44 veker). I induksjonsfasen fekk pasientane anten placebo, ustekinumab 130 mg eller ustekinumab ~6 mg/kg. Pasientar som viste klinisk respons ved veke 8 gjekk rett til vedlikehaldsstudien. Pasientar som viste klinisk respons ved veke 16 (etter 90 mg sc ustekinumab i veke 8) gjekk òg vidare til vedlikehaldsstudien. I vedlikehaldsstudien vart pasientar randomisert 1:1:1 til placebo sc, ustekinumab 90 mg sc kvar 12 veke, eller ustekinumab 90 mg sc kvar 8 veke. Studiedesigna er skildra i Figur 1.



**Figur 1: Studiedesign for induksjonsfasen (venstre) og vedlikehaldsfasen (høgre) i UNIFI**

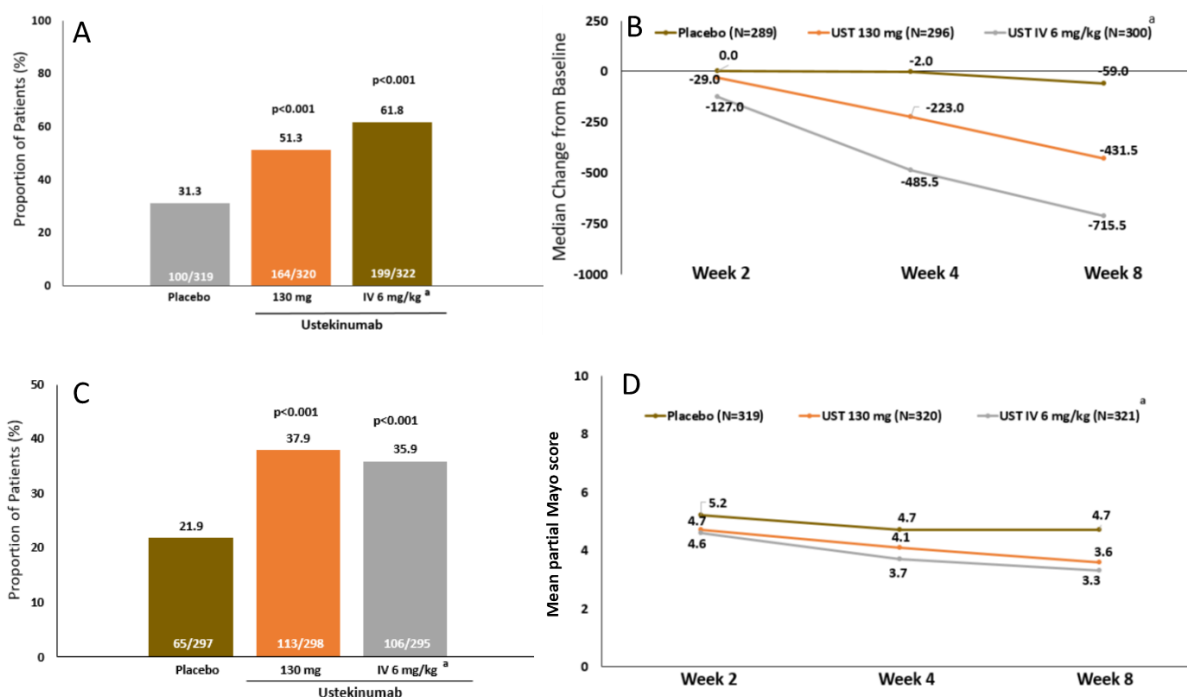
## RESULTAT

Legemiddelverket har fått tilsendt fullstendig dokumentasjonspakke med systematisk litteratursøk og nettverksmetaanalyser (NMA). EUnetHTA står for relativ effektvurdering og vurdering av NMA, og er venta å presentere resultatane 22.10.2019. Her presenterer vi hovudfunna frå UNIFI; desse resultatane ligg til grunn for marknadsføringsløyvet. Resultatane er ikkje justert for annleis studiedesign og placebo responsrater samanlikna med tilsvarende tidlegare studiar gjennomført i ulcerøs kolitt.

### INDUKSJONSFASEN

Ved baseline var median sjukdomslengd 5,97 år; 45,7 % hadde utstrakt sjukdom. Median Mayo-skår<sup>1</sup> var 9,0; 84,4 % hadde moderat sjukdom (Mayo-skår  $\geq 6$  og  $\leq 10$ ) medan 15,3 % hadde alvorleg sjukdom (Mayo-skår  $>10$ ). Om lag halvparten av pasientane har tidlegare ikkje hatt tilfredsstillande effekt av biologisk behandling.

Primærendepunktet i induksjonsfasen var klinisk remisjon, definert som Mayo-skår  $\leq 2$  poeng og ingen individuelle subskår  $>1$ , i veke 8. 15,5 og 15,6 % av pasientane i ~6 mg/kg- og 130 mg-gruppene oppnådde klinisk remisjon, mot 5,3 % i placebogruppa. Resultatane for eit utval sekundærendepunkt er presentert i Figur 2. Klinisk respons (A) er definert som  $\geq 30$  % og  $\geq 3$  poeng reduksjon i Mayo-skår frå baseline; histologisk tilheling er definert som  $<5$  % krypter, ingen kryptdestruksjon, og ingen erosjonar, ulcerasjonar eller granulært vev.



Figur 2: Sekundærendepunkt etter induksjonsfasen (veke 8). A: klinisk respons, B: calprotectin-nivå i fæces, C: pasientar med histologisk tilheling, D: partiell Mayo-skår ved veke 2, 4 og 8. Merk: 130 mg IV-dosen er ikkje relevant for norsk klinisk praksis.

<sup>1</sup> Mayo-skår er eit mål på sjukdomsaktivitet ved ulcerøs kolitt, og er ein komposittskår. Avføringsmønster, blodig avføring, endoskopiske funn og sjukdomsvurdering av lege gir kvar 0 til 3 poeng, og aktivitetsskalaen går frå 0-12, der 12 er mest alvorleg. Partiell Mayo-skår er utan endoskopiske funn og skalaen går til 9 poeng.

## VEDLIKEHALDSFASEN

Resultata frå vedlikehaldsfasen (målt i veke 44) for eit utval endepunkt er presentert i Tabell 2. I vedlikehaldsfasen vart pasientar som hadde fått respons på induksjonsbehandling rerandomisert til placebo eller 90 mg ustekinumab sc kvar 8./12. veke (sjå høgre felt i Figur 1). Responsraten i placebogruppa kan difor spegle langtidseffekt av induksjonsbehandlinga.

Tabell 2: Resultat frå UNIFI etter vedlikehaldsfasen (heile studiepopulasjonen)

Endepunkt	Q8W <sup>§</sup>	Q12W	Placebo
Klinisk remisjon (%)	43,8	38,4	24,0
Oppretthalden klinisk respons (%)	71,0	68,0	44,6
Mukosatilheling (%)	51,1	43,6	28,6
Histologisk tilheling (%)	59,3	54,0	32,9
Histo-endoskopisk mukosatilheling (%)	45,9	38,8	24,1
Normalisering av calprotectin*	44,4	47,1	26,0

§ Q8W: kvar 8. veke

\*av pasientar med abnormale nivå i fæces ved baseline

For pasientgruppa som tidlegare ikkje har hatt tilfredstillande effekt av biologisk behandling, gir vedlikehaldsdosering kvar 8. veke betre effekt enn kvar 12. veke. Resultata frå denne subgruppa er presentert i Tabell 3.

Tabell 3: Resultat frå UNIFI etter vedlikehaldsfasen (pasientar utan tidlegare tilfredsstillande effekt av anti-TNF-behandling)

Endepunkt	Q8W	Q12W	Placebo
Klinisk remisjon (%)	39,6	22,9	17,0
Oppretthalden klinisk respons (%)	64,8	55,7	38,6
Mukosatilheling (%)	45,1	25,7	22,7
Histo-endoskopisk mukosatilheling (%)	40,4	22,9	18,4

## SIKKERHEIT

Uønskte hendingar vart rapportert i 77,3 %, 69,2% og 78,0 % av pasientane som fekk ustekinumab q8w, ustekinumab q12w eller placebo i vedlikehaldsfasen. Alvorlege uønskte hendingar relatert til behandlinga vart rapportert i 8,5 %, 7,6 % og 9,7 % av pasientane, gruppert som over; ulcerativ kolitt vart rapportert som uønskt hending av 4,6 % av pasientane i placebogruppa. Alvorlege infeksjonar vart rapportert i 1,7 %, 3,5 % og 2,3 % av pasientane, gruppert som over. Tre tilfelle av ikkje-melanom hudkreft (NMSC) og to tilfelle av solide tumorar vart rapportert blant pasientar som hadde fått ustekinumab. Ei endeleg vurdering av sikkerheit samanlikna med dei biologiske legemidla i bruk i norsk klinisk praksis i dag kjem saman med EUnetHTAs vurdering av relativ effekt.

## OPPSUMMERING

---

Ulcerøs kolitt er ein alvorleg sjukdom som kan føre til store helsemessige komplikasjonar og redusert livskvalitet. Behovet for effektiv og sikker behandling er stort. Målretta behandling retta mot IL-12/IL-23-signalvegen er akseptert som trygg og effektiv i pasientar med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom, og er etablert behandling for Crohns sjukdom (20). Behandling med antistoff retta mot IL-12 og/eller IL-23 er effektiv i pasientar som har svikta på anti-TNF $\alpha$  behandling (21), på tvers av indikasjonar. Vidare har biverknader generelt lav førekomst på tvers av indikasjonar (22). Tre års oppfølging i Crohns sjukdom viser at ustekinumab er både trygt og effektivt(23), noko som vert stadfesta av real-world data (24-26). Kliniske ekspertar Legemiddelverket har kontakta ser ingen kliniske grunnar til å forvente anna relativ effekt, klinisk respons eller biverknadsprofil av ustekinumab i ulcerøs kolitt samanlikna med i til dømes Crohns sjukdom. Dei er samstundes klare på at dersom EUnetHTAs endelege analyse skulle vise at ustekinumab ikkje er minst like effektiv og sikker som dagen biologiske legemiddel, vil legemidlet ikkje takast i bruk i norsk klinisk praksis. Det kliniske fagmiljøet har gitt uttrykk for at ustekinumab vil vere mest aktuelt som 2. eller 3. linjebehandling, ettersom det er lang og god erfaring med TNF $\alpha$ -hemmarar (1.linje) i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket meiner, basert på resultat frå hovudstudien UNIFI, klinisk erfaring frå andre indikasjonar, og førebelse analyseresultat frå EUnetHTA, at effekt og sikkerheit av ustekinumab brukt ved ulcerøs kolitt vil minst vere tilsvarande dei biologiske legemidla i bruk i dag. Legemiddelverket meiner difor at ustekinumab kan delta i neste anbodsrunde på same vilkår som vedolizumab, adalimumab, infliximab og golimumab. Vi har ikkje og kjem, i tråd med bestillinga, ikkje til å vurdere om det er effektskilnader til fordel for ustekinumab som kan forsvare ein eventuelt høgare pris. Eventuell betre effekt og eit rimeleg forhold mellom meirkostnad og meireffekt må dokumenterast gjennom ei kostnad-per-QALY-analyse i framtida dersom legemiddelkostnaden ved ustekinumab er vesentleg høgare enn dagens biologiske behandling.

## REFERANSAR

---

1. EUnetHTA.eu. Ustekinumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic, or have medical contraindications to such therapies. 2019 [Available from: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/07/PTJA07-Ustekinumab-Project-Plan-Final.pdf>].
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurderinger - Vedolizumab (Entyvio) til behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt 2015 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Vedolizumab%20Ulcer%C3%B8s%20kolitt%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>].
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av ulcerøs kolitt 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tofacitinib\\_Xeljanz%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tofacitinib_Xeljanz%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)].
4. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clinic proceedings. 2019;94(1):155-65.
5. NHI. Ulcerøs kolitt Norsk Helseinformatikk2017 [Available from: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/ulceros-kolitt-2241.html?page=1>].
6. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. The New England journal of medicine. 2011;365(18):1713-25.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet. 2017;390(10114):2769-78.
8. Sykehusinnkjøp HF. LIS-1906 TNF BIO: Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. 2019.
9. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. The American journal of gastroenterology. 2019;114(3):384-413.
10. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2018;12(1):17-31.
11. ClinicalTrials.gov. Anti-tumor Necrosis Factor in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: to Continue or Not? (BIOSTOP) 2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03011268?term=biostop&rank=1>].
12. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(7):613-23.
13. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2017;15(2):229-39.e5.
14. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2018;47(4):454-65.
15. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2008;57(12):1682-9.
16. Peng LL, Wang Y, Zhu FL, Xu WD, Ji XL, Ni J. IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(3):4849-63.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation): Stelara (ustekinumab). 2019.



18. European Medicines Agency. Preparatomtale - Stelara 2019 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf)].
19. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UNIFI) 2015 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02407236?term=nct02407236&rank=1>].
20. Ma C, Panaccione R, Khanna R, Feagan BG, Jairath V. IL12/23 or selective IL23 inhibition for the management of moderate-to-severe Crohn's disease? Best practice & research Clinical gastroenterology. 2019;38-39:101604.
21. Kashani A, Schwartz DA. The Expanding Role of Anti-IL-12 and/or Anti-IL-23 Antibodies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019;15(5):255-65.
22. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. Drug safety. 2019;42(6):751-68.
23. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2019.
24. Engel T, Yung DE, Ma C, Pariente B, P WI, Eliakim R, et al. Effectiveness and safety of Ustekinumab for Crohn's disease; systematic review and pooled analysis of real-world evidence. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2019;51(9):1232-40.
25. Iborra M, Beltran B, Fernandez-Clotet A, Gutierrez A, Antolin B, Huguet JM, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(3):278-88.
26. Pugliese D, Daperno M, Fiorino G, Savarino E, Mosso E, Biancone L, et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2019;51(7):972-7.