

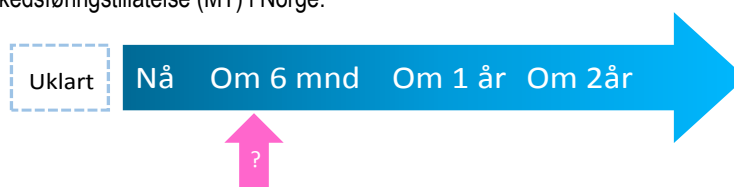


Ustekinumab (Stelara) til behandling av ulcerøs kolitt

Type metode: Legemiddel
Område: Mage og tarm
Virkestoffnavn: Ustekinumab
Handelsnavn: Stelara
ATC-kode: L04AC05
MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International NV (1)
Finansieringsansvar: Sykehus

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Ustekinumab er et humant IgG1k monoklonalt antistoff som kan bidra til å oppnå en reduksjon i inflammatoriske markører som C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin ved hemming av av bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 (3).

Ustekinumab (Stelara) er allerede godkjent i Norge og EU til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF α -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger (3). Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, har mistet responsen eller er intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel, eller har kontraindikasjoner mot slik behandling (1). Ustekinumab (Stelara) administreres som intravenøs infusjon (induksjonsfasen) eller subkutan injeksjon (vedlikeholdsfasen) (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer tykk- og endetarm med varierende utbredelse. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet kan være kontinuerlig eller svingende, og med varierende alvorlighetsgrad. Sykdommen forårsaker blant annet sårdannelse i tarmen med blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimet diaré, magesmerter, hyppig avføring og nedsatt almenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer som ledd, lever, øyne og hud. Ulcerøs kolitt gir økt risiko for tykktarmskreft. Debutalder, sykdomsutbredelse og aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt er sannsynligvis en autoimmun tilstand. Årsaken til kan også være delvis genetisk.

Ulcerøs kolitt kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. Sykdommen påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 2-3 per 1.000 personer og insidensen er ca. 14 per 100.000 per år. Det anslås at ca. 12.000 individer har denne sykdommen i Norge (4,5,6).

Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad og har som hensikt å gi symptomlindring og kontroll av betennelsen. Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (reseksjon av deler av eller hele tykktarmen) (4).

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid, sulfasalazin), ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid). Ved uttalte symptomer kan kortvarige kurer med peroral

glukokortikoidbehandling (prednisolon) være indisert. Intravenøs glukokortikoidbehandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoidbehandling eller glukokortikoidavhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliksimab) og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (> 6 måneder). Vedolizumab er et behandlingsalternativ ved utilstrekkelig effekt (primær non-respons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering (7).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av bl.a. ulcerøs kolitt (LIS-1906 TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom [se Nye metoder [ID2016_064](#)]).
- Vi har også identifisert norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff (se Nye metoder [ID2014_037](#): Vedolizumab (Entyvio) - behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt og Chrons sykdom, og [ID2018_029](#): Tofacitinib (Xeljanz) – behandling av ulcerøs kolitt).
- Det foreligger minst en relevant norsk systematisk oversikt (8).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (9,10).
- Det er registrert pågående relevante internasjonale metodevurderinger (11,12).

Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (2,13).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon (N =antall deltagere) | Intervensjon | Kontrollgruppe | Utfallsmål | Studienavn og nummer* (fase) | Tidsperspektiv resultater |
|--|--|---|--|--|-----------------------------------|
| Pasienter (menn og kvinner) ≥18 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6-12; endoskopi subscore ≥2), som tidligere har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor behandling med enten kortikosteroider, azatioprin eller 6-merkaptopurin, anti-TNFα-behandling eller vedolizumab (N=972) | Del 1 (Induksjonsstudien): Ustekinumab - 6 mg/kg - 130 mg Begge gitt som enkelt-dose via intravenøs infusjon. Del 2 (Vedlikeholdsstudien): Ustekinumab - 90 mg hver 8. uke - 90 mg hver 12. uke Gitt subkutant. | Del 1: Placebo. Gitt som enkelt-dose via intravenøs infusjon. Del 2: Placebo Gitt subkutant. | Del 1: Andel pasienter med klinisk remisjon (Mayo score ≤2) ved uke 8. Del 2: Andel pasienter med klinisk remisjon (Mayo score ≤2) ved uke 44 blant pasientene med klinisk respons til intravenøs ustekinumab-behandling i induksjonsfasen. | NCT02407236 EudraCTnr 2014-005606-38 Fase III (UNIFI) | Forventet avsluttet november 2021 |

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Etikk | <input type="checkbox"/> |
| Juridiske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Annet | <input type="checkbox"/> |

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Stelara - ustekinumab - EMEA/H/C/000958/III/0071. EMA (07.02.2019) Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-31-january-2019_en.pdf
- 2) Ustekinumab. (08. januar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ustekinumab/>
- 3) Preparatomtale (SPC): ustekinumab (Stelara), Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf
- 4) Ulcerøs kolitt. Norsk elektronisk legehåndbok. (Oppdatert 05.02.2019). Tilgjengelig fra: <https://legehåndboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt/>
- 5) Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk. (Oppdatert 05.02.2019). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflamatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
- 6) Ulcerøs kolitt; Helsebiblioteket.no. (Publisert 12.09.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>
- 7) Ulcerøs kolitt (T12.6.1). Norsk legemiddelhandbok. (Oppdatert 06.03.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>
- 8) Ringerike T, et al. (2008). TNF α -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 32-2008). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/tnf-hemmere-ved-inflamatorisk-tarmsykdom/>
- 9) Cohen LB, et al. (2014). Biologic therapies in inflammatory bowel disease. Transl Res. 163(6), 533-556. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524414000036>
- 10) Thaler KJ; et al. (2012). Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK110098/>
- 11) Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis (ID1511). (27. november 2018). (Proposed [GID-TA10434]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10434/documents>
- 12) 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, a biologic, or have medical contraindications to such therapies. [EUneHTA PTJA07 – Author: TLV]. Tilgjengelig fra: <https://www.eunetha.eu/rapid-reas/>
- 13) Ustekinumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis/>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019