

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_112 Ustekinumab (Stelara) -
Behandling av moderat til alvorlig
psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

08-12-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Stelara (ustekinumab). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Stelara i henhold til bestilling ID2019_112 omhandler Ustekinumab (Stelara) - Behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år.

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen – Cilag AS, godkjent preparatomtale og CADMUS Jr.-studien.

Bakgrunn

Den generelle kliniske effekten av Stelara ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. 75-90 % av pasienter med psoriasis har undertypen kronisk plakkpsoriasis.

Behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år i norsk klinisk praksis

For moderat til alvorlig psoriasis anbefales det å benytte lysbehandling (Ultrafiolette stråler type B (UVB), Psoralen og ultrafiolette stråler type A (PUVA), grensestråler), konvensjonell systemisk behandling (metotreksat, acitretin, ciklosporin) og biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab og ustekinumab). De biologisk betennelsesdempende legemidlene adalimumab, etanercept og ustekinumab er godkjent til behandling av pediatrik plakkpsoriasis.

I Norge er det anbud på de biologiske betennelsesdempende legemidlene, LIS TNF/BIO-anbudet, hvor det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg hos nye pasienter.

Effektdokumentasjon

Effekten av ustekinumab hos barn 6-11 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis er dokumentert gjennom den åpne, enarmede fase III-studien CADMUS Jr. De vektbaserte standarddosene av ustekinumab brukt i denne studien resulterte i forbedringer i kliniske mål av psoriasis fulgt av forbedringer i helse relatert livskvalitet hos pasienter i alderen 6-11 år. Det ble ikke identifisert nye sikkerhetsaspekter.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Ustekinumab (Stelara) – til behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE.....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING	7
1.2 PSORIASIS.....	7
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG PEDIATRISK PLAKKSORIASIS	9
1.4.1 <i>Behandling med ustekinumab</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av ustekinumab i behandlingstilbudet</i>	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
REFERANSER.....	16

LOGG

Bestillings-ID:	ID2019_112
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ustekinumab (Stelara) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen- Cilag AS
Preparat:	Stelara
Virkestoff:	Ustekinumab
Indikasjon:	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 års alder* som ikke kontrolleres tilstrekkelig, eller som ikke tåler annen systemisk behandling eller fototerapi
ATC-nr:	L04AC05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-11-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-06-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	23-07-2020
Rapport ferdigstilt:	08-12-2020
Saksbehandlingstid:	172 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 172 dager.
Saksutredere:	Silvia Herdlevær

*Bestillingen gjelder barn 6-12 år

ORDLISTE

BSA	Body surface area
CDLQI	Children Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
IL-12/IL-23	Interleukin-12/Interleukin-23
LIS	Sykehusinnkjøp HF – divisjon for legemidler
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician's Global Assessment
PUVA	Psoralen og ultrafiolette stråler type A
UVB	Ultrafiolette stråler type B

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Ustekinumab (Stelara) er et legemiddel som virker ved å hemme bioaktiviteten til de inflammatoriske cytokinene IL-12 og IL-23 og reduserer på den måten aktiviteten av immunsystemet og symptomer ved inflammatoriske tilstander slik som psoriasis. Legemidlet administreres som injeksjon eller infusjon. Ustekinumab har markedsføringstillatelse i Europa for indikasjonene moderat til alvorlig plakkpsoriasis, inkl. pediatrik plakkpsoriasis, psoriasisartritt, samt moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom og Ulcerøs kolitt (1).

Legemidlet fikk markedsføringstillatelse i Europa første gang 11. mars 2010 og godkjent indikasjonsutvidelse for pediatrik plakkpsoriasis og *moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom* fra 12 år 22. juni 2015 samt barn ≥ 6 til < 12 år 20. januar 2020 (2).

Legemiddelverket har med utgangspunkt i bestilling ID2019_112 (3) gjennomført en forenklet metodevurdering. Formålet med denne forenklete metodevurderingen er å oppsummere (ikke vurdere) effekt og sikkerhet ved bruk av ustekinumab hos barn fra 6 til 12 år og sammenlignbarhet med barn/ungdommer fra 12 år og voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen – Cilag AS, godkjent preparatomtale og CADMUS Jr.-studien.

CADMUS Jr.-studien (4) er dokumentasjonsgrunnlag for indikasjonsutvidelsen som gjelder ustekinumab (Stelara) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn i alderen ≥ 6 til < 12 år. Denne pasientpopulasjonen er vurdert å ha sammenlignbare effektdata med ungdommer ≥ 12 til < 17 år samt voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (5). Ustekinumab til bruk hos ungdommer ≥ 12 til < 17 år samt voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis er allerede inkludert i LIS TNF/BIO-anbudet (6, 7).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av ustekinumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn i alderen ≥ 6 til < 12 år, vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

1.2 PSORIASIS

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom. Karakteristisk er røde, avgrensede, skjellende plakk fremst på albuer, knær, strekkesiden av lemmene og i hodebunnen. Involvering av ørekanalen, navleområdet, håndflatene, fotsålene eller neglene forekommer, men er mer sjeldent. Kløe, irritasjon og brenning forekommer hos ca. halvparten av pasientene. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste undertypen og utgjør 75-90 % av alle tilfeller med psoriasis. Ved psoriasis er celledelingen hos keratinocytene 10-20 ganger raskere enn i normal hud, og cellemodningen er forstyrret.

Psoriasis-elementene inneholder store mengder aktiverte T-lymfocytter. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen.

Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress (8, 9). Medianalderen for sykdomsdebut er ca. 44 år. Ca. 10 % av pasientene har sykdomsdebut før 10 års alder (10).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Forekomsten av psoriasis varierer geografisk. Over hele verden varierer estimater fra 0,51 til 11,3 % hos voksne og 0 til 1,37 % hos barn (10). I en systematisk oversikt over insidens og prevalens av psoriasis, fra 2013 angis en prevalens på 0,53 % for barn 7-15 år i Norge og en insidens på 44/100 000 i aldersgruppen 8-10 år i USA (11).

Janssen-Cilag har levert en beregning av pasientgrunnlag i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har ikke gjort en grundig vurdering av pasientgrunnlaget. Janssen-Cilag tar utgangspunkt i prevalens av psoriasis på 0,53 % i aldersgruppen 7-15 år samt insidens på 44/100 000. Prevalensen er justert fra aldersgruppen 7-15 år til aldersgruppen 6-12 år. Videre estimerer Janssen-Cilag at prevalensen er 33 % for moderat til alvorlig psoriasis i aldersgruppen 6-12 år og at antall pasienter med moderat til alvorlig psoriasis i aldersgruppen 6-12 år som forventes å bruke ustekinumab er 20 per år.

Populasjonen i CADMUS Jr.-studien (4) er barn 6-11 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Denne populasjonen er vurdert i forbindelse med søknad om indikasjonsutvidelse å ha sammenlignbare effektdata med ungdommer ≥ 6 til < 12 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis og dermed gjelder samme betingelser i preparatomtalen for pasienter 6-11 år som for pasienter 6-12 år (1).

Majoriteten av pasienter som har psoriasis har undertypen kronisk plakkpsoriasis (75-90 %) (9). Det er plakkpsoriasis som er vurdert i CADMUS Jr.-studien og indikasjon for ustekinumab. Pasientgrunnlaget som baserer seg på prevalens av psoriasis, slik det er beregnet av Janssen-Cilag, antas å være tilnærmet lik pasientgrunnlaget for undertypen plakkpsoriasis.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Janssen-Cilag dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG PEDIATRISK PLAKKSORIASIS

1.4.1 Behandling med ustekinumab

- Indikasjon

Pediatrik plakkpsoriasis

Ustekinumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 års alder som ikke kontrolleres tilstrekkelig, eller som ikke tåler, annen systemisk behandling eller fototerapi.

Ustekinumab er også indisert til behandling av psoriasisartritt, Crohns sykdom og Ulcerøs kolitt (1).

- Virkningsmekanisme
Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre p40 fra å binde seg til IL-12R β 1-reseptorproteinet som er uttrykt på overflaten av immunceller. På denne måten reduseres aktiviteten av immunsystemet og symptomer av sykdom (1).

- Dosering

Pediatrik plakkpsoriasis (6 år eller eldre)

Den anbefalte dosen av ustekinumab er basert på kroppsvekt:

Kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Ustekinumab skal administreres i uke 0 og 4 og deretter hver 12. uke (1).

- Bivirkninger
I CADMUS Jr.-studien var de mest rapporterte bivirkningene nasofaryngitt, faryngitt og øvre luftveisinfeksjon hos barn ≥ 6 til < 12 år. Infeksjoner oppstod hos 66 % av pasientene. 14 % av pasientene opplevde milde reaksjoner på injeksjonsstedet (4). Se mer under kapittel 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier.

De vanligste bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene av voksen psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med ustekinumab var nasofaryngitt og hodepine. De fleste ble ansett som milde og gjorde det ikke nødvendig å seponere studiebehandlingen. De mest alvorlige bivirkningene som ble rapportert for Stelara er overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi. Generell sikkerhetsprofil var tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt (1).

For utfyllende informasjon om ustekinumab henvises det til godkjent preparatomtale (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er ikke utarbeidet nasjonale faglige retningslinjer for behandling av psoriasis. De tidligere nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α -hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi, utgitt av Helsedirektoratet, ble sist revidert 2009, men er ikke lenger publisert. Det finnes europeiske retningslinjer og en europeisk konsensusrapport som definerer behandlingsmål for moderat og alvorlig psoriasis og her oppgis definisjoner av alvorlighetsgrad for psoriasis (12, 13). Legemiddelverket antar at det er disse europeiske retningslinjene som brukes i norsk klinisk praksis.

Mild psoriasis defineres ut i fra følgende krav til sykdomsaktivitet:

- BSA (Body Surface Area) ≤ 10
- PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score ≤ 10
- DLQI (Dermatology Life Quality Index) ≤ 10 (12).

For mild psoriasis anbefales i første rekke lokalbehandling (oppbløtende fuktighetskremer, skjellfjerning med salisylsyre, topikale kortikosteroider [gruppe III-IV], vitamin D-analoger, tjære og ditranol).

Lokalbehandling er tilstrekkelig for de fleste. Psoriasis har mange kliniske bilder, og terapien må derfor individualiseres basert på alvorlighetsgrad og lokalisasjon av plakk, komorbiditeter, pasientpreferanser, effekt og vurdering av individuell respons (8, 9, 14).

Moderat til alvorlig psoriasis defineres ut i fra følgende krav til sykdomsaktivitet:

- BSA > 10 eller PASI score > 10
- DLQL > 10 (12).

Det anbefales å benytte lysbehandling (UVB, PUVA, grensestråler), konvensjonell systemisk behandling (metotreksat, acitretin, ciklosporin) og biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, brodalumab, etanercept, iksekizumab, infliksimab, risankizumab, sekukinumab og ustekinumab) (8, 9).

De biologisk betennelsesdempende legemidlene adalimumab, etanercept, iksekizumab, sekukinumab og ustekinumab er godkjent til behandling av pediatrisk plakkpsoriasis (1, 15-18).

I Norge er det anbud på de biologiske betennelsesdempende legemidlene, LIS-TNF/BIO-anbudet, hvor det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg hos nye pasienter (6, 7).

Psoriasis

Produkt	Dosering	Adm. form
Adalimumab Hyrimoz	Startdose 80 mg etterfulgt av 40 mg etter 1 uke, og deretter 40 mg hver 2. uke.	S.c.
Infliximab Zessly	5 mg/kg. Induksjon uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke.	Infusjon
Etanercept Enbrel	50 mg én gang pr uke. 25 mg to ganger pr uke	S.c.
Etanercept Enbrel	Høydose: 50 mg gis to ganger pr uke i 12 uker. Deretter 50 mg én gang per uke. Eller 25 mg to ganger pr uke.	S.c.
Iksekizumab Taltz	2 x 80 mg uke 0, deretter 80 mg uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12, deretter vedlikeholdsdose 80 mg hver 4. uke.	S.c.
Brodalumab Kyntheum	210 mg uke 0, 1 og 2, deretter 210 mg annenhver uke.	S.c.
Risankizumab Skyrizi	150 mg (2 x 75 mg) ved uke 0, uke 4 og deretter hver 12. uke	S.c.
Sekukinumab Cosentyx	1 dose (300 mg) hver uke i 5 uker, deretter en dose hver måned.	S.c.
Ustekinumab Stelara 45mg	Pasienter ≤ 100 kg: 45 mg ved uke 1 og 5, deretter 45 mg hver 12. uke.	S.c.
Ustekinumab Stelara 90mg	Pasienter > 100 kg: 90 mg ved uke 1 og 5, deretter 90 mg hver 12. uke.	S.c.

Dimetylfumarat (Skilarence) ([NyeMetoder, 02.02.2018](#)) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling og som

- allerede er behandlet med biologiske legemidler og ikke har respons på disse, eller
- allerede er behandlet med biologiske legemidler og er intolerante mot disse, eller
- er uegnet for behandling med biologiske legemidler:

Dimetylfumarat Skilarence	Uke 1: 30 mg daglig. Uke 2: 2 x 30 mg daglig. Uke 3: 3 x 30 mg daglig. Uke 4: 120 mg daglig. Deretter doseøkning med 120 mg ukentlig inntil maksdose 720 mg uke 9. Så iflg SLV: 624 mg/dag uke 10-16, med vedlikeholdsdose 360 mg/dag f.o.m. uke 17. vedlikeholdsdose 360 mg/dag.	Tablett
------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

¹ Behandlingskostnad er beregnet med titrering til gjennomsnittlige doseringer fra studier rapportert til SLV (Uke 1: 30 mg daglig. Uke 2: 2 x 30 mg daglig. Uke 3: 3 x 30 mg daglig. Uke 4: 120 mg daglig. Deretter doseøkning med 120 mg ukentlig inntil maksdose 720 mg uke 9. Så 624 mg/dag uke 10-16, med vedlikeholdsdose 360 mg/dag f.o.m. uke 17.)

Figur 1: Anbefalinger for psoriasis per 1. februar 2020 gjelder for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF (7). Tilsvarende anbud foreligger for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF (6).

1.4.3 Plassering av ustekinumab i behandlingstilbudet

Ustekinumab ble godkjent for behandling av pediatrik plakkpsoriasis og moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 12 år i 2015 og barn ≥ 6 til < 12 år i 2020 (2). Dette er samme bruksområde som flere av de biologiske betennelsesdempende legemidlene som allerede inngår i TNF/BIO-anbudene i dag: adalimumab, etanercept, iksekizumab og sekukinumab. Ustekinumab inngår også i anbudene per i dag for behandling av voksne og barn ned til 12 år (6, 7). For indikasjonen moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn finnes altså flere legemidler tilgjengelig, og ustekinumab vil dermed kunne gi økt konkurranse og valgmuligheter i norsk klinisk praksis.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklete metodevurderingen er CADMUS Jr.-studien (4).

Indikasjonsutvidelsen aktuell for denne forenklete metodevurderingen gjelder moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn ≥ 6 til < 12 år, godkjent 20. januar 2020 (2). Den bygger på farmakokinetiske, effekt- og sikkerhetsdata fra CADMUS Jr.-studien (4) og en side ved side-sammenligning av effektdata mellom CADMUS Jr.- og CADMUS-studien (19) (barn/ungdommer ≥ 12 til < 18 år).

EMA har vurdert at ustekinumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos barn ≥ 6 til < 12 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (5).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CADMUS Jr (NCT02698475)	<ul style="list-style-type: none"> • Barn ≥ 6 til < 12 år • Pasienter med plakkpsoriasis med eller uten psoriasisartritt i minst 6 måneder før første administrering av studielegemiddel, med utbredte lesjoner definert som PASI ≥ 12, PGA ≥ 3, og involvert BSA ≥ 10 % • Pasienter som er kandidater for lysterapi eller systemisk behandling av psoriasis (enten naiv eller tidligere behandlet) eller har dårlig kontrollert psoriasis med aktuell behandling etter tilstrekkelig dose og behandlingsvarighet <p>N = 44</p>	<p>Ustekinumab uke 0 og 4 etterfulgt av dosering hver 12. uke med den siste dosen i uke 40.</p> <p>Utvalgte pasienter fortsatte behandlingen hver 12. uke fra uke 56 til uke 248.</p> <p>Dosering ustekinumab subkutan injeksjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pasienter med kroppsvekt < 60 kg: 0,75 mg/kg • Pasienter med kroppsvekt ≥ 60 kg og ≤ 100 kg: 45 mg • Pasienter med kroppsvekt ≥ 100 kg: 90 mg 	-	Andel pasienter med PGA score: Cleared (0) eller Minimal (1) i uke 12	<p>Andel pasienter med en</p> <ul style="list-style-type: none"> •PGA-score: Cleared (0), Minimal (1) eller Mild (2) i uke 4, 8, 12, 16, 28, 40 og 52 • PASI 75-respons i uke 12 • PASI 90-respons i uke 12 • PASI 50-, PASI 75-, PASI 90- og PASI 100-Respons i uke 4, 8, 12, 16, 28, 40 og 52 • PASI 100/90/75/50-respons i PASI components (Induration, Erythema, Scaling) og Region Components (Head, Trunk, Upper Extremities, and Lower Extremities) i uke 12 • CDLQI-score på 0 eller 1 i uke 12 hos pasienter med en baseline CDLQI-score > 1 • CDLQI-score på 0 eller 1 i uke 4, 12, 28 og 52 hos deltakere med en baseline CDLQI-score > 1 <p>Endring fra baseline i</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDLQI-score i uke 12 • CDLQI-score i uke 4, 12, 28 og 52 • CDLQI Component Scores i uke 12 • Prosentuell endring i fra baseline i PASI-score i uke 4, 8, 12, 16, 28, 40 og 52

Forkortelser: BSA = Body Surface Area, CDLQI = Children Dermatology Life Quality Index, PASI = Psoriasis Area and Severity Index, PASI50/75/90/100 = en forbedring på 50/75/90/100 % i PASI-Score, PGA = Physician's Global Assessment. Se [Ordliste](#) for flere forkortelser.

Studier som pågår

Per nå finnes det ikke noen pågående relevante studier det Legemiddelverket er kjent med.

Innsendt klinisk dokumentasjon

CADMUS Jr.

CADMUS Jr. var en åpen, enarmet fase III-studie. I studien ble ustekinumab evaluert hos barn ≥ 6 til < 12 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Pasientene fikk vektbaserte doser av ustekinumab som var identisk med de vektbaserte dosene som er anbefalt for ungdommer ≥ 12 til < 17 år. Doser tilsvarende kroppsvekt < 60 kg: 0,75 mg/kg; ≥ 60 til ≤ 100 kg: 45 mg; > 100 kg: 90 mg ble administrert som subkutan injeksjon i uke 0 og 4, deretter hver 12. uke frem til og med uke 40. Median kroppsvekt var 33,3 kg, med flertallet av pasienter (91 %) som veide < 60 kg. 4 pasienter hadde en kroppsvekt på ≥ 60 til ≤ 100 kg og ingen pasienter veide > 100 kg. Av inkluderte pasienter var 17 gutter og 27 jenter med en medianalder på 9,5 år. Alle aldre mellom 6 til 11 år var representert i studiepopulasjonen. Gjennomsnitt \pm SD-varighet av psoriasis hos pasientene var $3,5 \pm 2,49$ år og 27 pasienter (61 %) hadde en familiehistorie med psoriasis. Det primære endepunktet var andelen pasienter med en PGA-score på cleared (0) eller minimal (1) i uke 12. Viktige sekundære endepunkter var ≥ 75 % forbedring av PASI (PASI 75), ≥ 90 % forbedring i PASI (PASI 90) og endring fra baseline i CDLQI i uke 12.

Resultater effektmål

34 av de 44 pasientene (77 %) fikk minst én dose ustekinumab. I uke 12 oppnådde 34 pasienter (77 %, 95 % KI, 62,2–88,5 %) PGA 0/1-respons. PASI 75, PASI 90 og PASI 100 ble oppnådd hos henholdsvis 37 pasienter (84 %, 95 % KI, 69,9–93,4 %), 28 pasienter (64 %, 95 % KI, 47,8–77,6 %) og 15 pasienter (34 %, 95 % KI 20,5–49,9 %) i uke 12. PGA- og PASI-respons fortsatte å øke noe eller forble stabil frem til uke 52. Ustekinumab forbedret helse relatert livskvalitet målt med CDLQI. Gjennomsnitt \pm SD-endring i CDLQI var $6,3 \pm 6,43$ i uke 12, og dette forbedringsnivået ble opprettholdt over tid gjennom uke 52 ($6,4 \pm 6,10$) (4). Forbedring av PGA, PASI og CDLQI vedvarte til uke 52. Se resultater fra uke 12 og uke 52 i tabell 2, under.

Tabell 3: Sammendrag av primære og sekundære endepunkter i uke 12 og uke 52 (1).

Pediatrisk psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (alder 6–11 år)		
	Uke 12	Uke 52
	Anbefalt dose av ustekinumab	Anbefalt dose av ustekinumab
	N (%)	N (%)
Inkluderte pasienter	44	41
PGA		
PGA ingen (0) eller minimal (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA ingen (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75-respondere	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90-respondere	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100-respondere	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Pasienter med CDLQI > 1 ved baseline	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 eller 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

EMA fant i MT-utredningen at en sammenligning av effektdata mellom CADMUS Jr. (4)- og CADMUS-studien (19) (barn/ungdommer ≥ 12 til < 18 år) viste sammenlignbarhet mellom barn ≥ 6 til < 12 år og barn/ungdom ≥ 12 til < 18 år. En oppsummering av relevante endepunkter fra de sentrale fase III-studiene med voksen pasientpopulasjon ble, i forbindelse med indikasjonsutvidelsen, presentert for å bygge bro mellom effekten observert hos barn ≥ 6 til < 12 år med den som ble observert hos voksne pasienter (5).

Bivirkninger

Bivirkninger ble evaluert til og med uke 56 i CADMUS Jr.-studien. Minst en bivirkning var rapportert hos 34 av de 44 pasientene (77 %) som fikk minst en dose ustekinumab. De mest rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, faryngitt og øvre luftveisinfeksjon. Infeksjoner oppstod hos 29 pasienter (66 %), hvorav 12 pasienter (27 %) fikk antimikrobiell behandling. Til og med uke 56 var 16 av 210 injeksjoner (7-6 %) assosiert med reaksjon på injeksjonsstedet hos seks pasienter (14 %). Alle reaksjoner på injeksjonsstedet var milde i intensitet og løst innen 1 dag, og de aller fleste av disse reaksjonene var rapportert på et enkelt undersøkelsessted. Tre alvorlige bivirkninger (smittsom mononukleose, øyelokkskade og ADHD) ble rapportert frem til og med uke 56. Ingen av disse hendelsene ble ansett av utprøver for å være relatert til studiebehandlingen. Ingen dødsfall, maligniteter eller MACE (major adverse cardiovascular events) ble rapportert frem til og med uke 56. Ingen tilfeller av tuberkulose, opportunistisk infeksjon eller anafylaktiske reaksjoner eller serum-sykdomslignende reaksjoner ble rapportert frem til og med uke 56 (4).

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med ustekinumab ved bruk hos barn ≥ 6 til < 12 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av virkestoff til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk, 08-12-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Silvia Herdlevær

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Stelara. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf.
2. European Medicines Agency. Stelara - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [Oppdatert: 25. februar 2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/stelara-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
3. Bestillerforum. Protokoll fra Bestillerforum 16.12.2019. Hentet fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum RHF - %28 innkallinger og referater%29/Bestillerforum RHF 16.12.2019 Sakspapirer offentlige.pdf>.
4. Philipp S, Menter A, Nikkels A, Barber K, Landells I, Eichenfield L, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate - to - severe plaque psoriasis in pediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the open - label CADMUS Jr study. 2020.
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Stelara. [Publisert 14. januar 2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stelara-h-c-958-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger per 1. februar 2020 gjelder for Helse Midt-Norge RHF og Helse Vest RHF 2020. Hentet fra: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler og anbefalinger/2020/TNF BIO anbefalinger 2020 Midt-Norge og vest.pdf>.
7. Sykehusinnkjøp. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefalinger per 1. februar 2020 gjelder for Helse Nord RHF og Helse Sør-Øst RHF 2020. Hentet fra: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler og anbefalinger/2020/TNF BIO anbefalinger 2020 nord og s%3b8r-%3b8st.pdf>.
8. Norsk legemiddelhåndbok. T16.4 Psoriasis. [Publisert: 28. april 2017. Sist endret: 6. mars 2018]. Hentet fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T16.4>.
9. Norsk Helseinformatikk. Norsk Elektronisk Legehåndbok. [Oppdatert: 28. november 2019]. Hentet fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/psoriasis/>.
10. Paller, AS; Lund, EB. Wolters Kluwer. UpToDate. Psoriasis in children: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. [Oppdatert: 24. august 2020]. Hentet fra: https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-in-children-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?topicRef=112983&source=see_link.
11. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DMJoID. Supplementary material. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. 2013;133(2):377-85.
12. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths C, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. 2011;303(1):1-10.
13. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith CH, Spuls PI, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. 2015;29(12):2277-94.

14. Paller, AS; Lund, EB. Wolters Kluwer. UpToDate. Psoriasis in children: Management of chronic plaque psoriasis. [Oppdatert: 28. mai 2020]. Hentet fra:
https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-in-children-management-of-chronic-plaque-psoriasis?topicRef=5664&source=see_link.
15. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Humira. Hentet fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_no.pdf.
16. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Enbrel. Hentet fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_no.pdf.
17. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Cosentyx. Hentet fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no.pdf.
18. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Taltz. Hentet fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_no.pdf.
19. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(4):594-603.