

Hurtig metodevurdering

Ustekinumab (Stelara) til
behandling av voksne pasienter
med moderat til alvorlig Crohns
sykdom (CD)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

29-11-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av 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 det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. 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. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. 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.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Stelara (ustekinumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Stelara i henhold til bestilling ID2016_064 Ustekinumab (Stelara) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Stelara er indisert 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-alfa hemmere eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger. Den generelle kliniske effekten er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 2500 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Stelara hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Stelara er dokumentert gjennom tre kliniske studier hvor Stelara ble sammenlignet med placebo. En indirekte sammenligning (NMA) mellom Stelara og andre TNF-alfa hemmere er lagt til grunn for å dokumentere den relative effekten mellom Stelara og henholdsvis vedolizumab, infliksimab og adalimumab.

Legemiddelverket anser både infliksimab, adalimumab (for pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt konvensjonell terapi eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger) og vedolizumab (for pasienter som har mistet respons på eller ikke har tålt en TNF-alfa hemmer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger) som de mest relevante alternativer dersom ustekinumab tas i bruk.

Legemiddelverket mener at den relative effekten mot infliksimab ikke er godt dokumentert.

Legemiddelverket mener den relative effekten mot vedolizumab og adalimumab er tilstrekkelig dokumentert gjennom den innsendte NMA.

Alvorlighet og helsetap

Crohns sykdom har liten/ingen påvirkning på dødelighet (1), men pasientene har betydelig redusert livskvalitet som følge av sykdommen. Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering av behandling for Crohns sykdom beregnet absolutt prognosetap (APT) til ca. 11 kvalitetsjusterte leveår (ref. Entyvio rapport, www.legemiddelverket.no).

Kostnadseffektivitet

Basert på innsendt dokumentasjon kan det antas at effekt og sikkerhet til Stelara er tilsvarende dagens standard behandling med biologiske legemidler (TNF-alfa hemmere og vedolizumab). Legemiddelverket er enig i denne vurderingen. Det er etablert LIS-anbud for biologiske legemidler til Crohns sykdom, og Legemiddelverket mener at Stelara vil være kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet.

Legemiddelverkets totalvurdering

Siden effekten er antatt å være tilsvarende dagens biologiske legemidler, mener Legemiddelverket at Stelara kan inngå i LIS-anbudet på samme vilkår. Den er ikke dokumentert at Stelara er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre biologiske legemidler til tilsvarende bruksområde.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 CROHNS SYKDOM (CD) (2)	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG CROHNS SYKDOM.....	10
1.4.1 <i>Behandling med ustekinumab</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med vedolizumab, infliximab eller adalimumab</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE KLINISK RELATIV EFFEKT	13
2.1 NETTVERKS METAANALYSE	16
3 PICO.....	19
3.1 PASIENTPOPULASJON, INTERVENSJON OG UTFALLSMÅL	19
3.2 KOMPARATOR	19
4 ØKONOMISK ANALYSE	20
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	21
6 KONKLUSJON.....	22
REFERANSER.....	23
APPENDIKS 1 RESULTATER (FORESPLOT) NMA.....	24

LOGG

Bestilling:	ID2016_064 Ustekinumab (Stelara) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom
Forslagstiller:	Legemiddelverket
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag
Preparat:	Stelara infusjon og subkutant
Virkestoff:	Ustekinumab
Indikasjon:	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
ATC-nr:	
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-09-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2016
Klinikere kontaktet for første gang	Ikke kontaktet
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	Ikke kontaktet
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	06-01-2017 og 07-09-2017. Etterspurt dokumentasjon ble levert enten samme dag eller noen få dager etter.
Rapport ferdigstilt:	29-11-2017 .
Saksbehandlingstid:	342 dager. Saksutredningen ble ikke stoppet under perioden det ble bedt ytterlig dokumentasjon.
Saksutredere:	Pilar Martin Vivaldi
Kliniske eksperter:	
Det har ikke vært behov for konsultasjoner med kliniske eksperter under saksutredningen. Kliniske eksperter har fagfelle lest rapporten. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AUP	Apotekets utsalgspris
CDAI	Crohn's disease activity index
CrI,	Kredibilitets intervall
DMARD	Ikke-biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel
IBDQ	Inflammatory Bowel disease questionnaire
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MTX	Metotreksat
OR	Odds ratio
PUVA	psoralen og ultrafiolett A
SES-CD	Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Ustekinumab er et nytt legemiddel til behandling av Crohns sykdom (CD). Om lag 2500 pasienter får behandling med biologiske legemidler for CD i Norge hvert år. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av legemiddelprodusenten. Janssen-Cilag har sendt inn en helseøkonomisk analyse

Analyse 1: Ustekinumab sammenlignet med adalimumab hos pasienter med behandlingssvikt på konvensjonell terapi (TNF-alfa hemmere naive pasienter).

Analyse 2: Ustekinumab sammenlignet med vedolizumab hos pasienter med behandlingssvikt på TNF-alfa hemmere (tredjelinje behandling).

Janssen-Cilag har ikke sendt analyse mot infliksimab for den pasientpopulasjonen med behandlingssvikt på konvensjonellterapi (TNF-alfa hemmere naive pasienter).

1.2 CROHNS SYKDOM (CD) (2)

Crohns sykdom er en betennelsessykdom som kan ramme alle deler av tarmsystemet fra leppene til endetarmsåpningen (anus). Den vanligste delen av tarmsystemet som er påvirket, er overgangspartiet mellom tynntarmen og tykktarmen. Betennelsen kan gå gjennom hele tarmveggen, fra slimhinnen og til utsiden av tarmen. Det betente området blir rødt, hovent, smertefullt og det kan blø. Typisk for denne sykdommen er at det også kan dannes betennelsesknuter (granulomer) i tarmveggen. Ved betennelser vil det også dannes arrvev. Både granulomer og arrvev kan føre til at det blir trange partier i tarmen. De angrepne områdene kan ikke lenger opprettholde sine normale funksjoner, noe som kan føre til diaré.

Typiske plager ved Crohns sykdom er tilbakevendende magesmerter. Ofte er det også diaré, med eller uten blod. Andre symptomer kan være følelse av oppblåsthet, kvalme, brekninger, nedsatt matlyst og vekttap. Noen har sykdom hovedsaklig rundt og i endetarmsåpningen. Typisk er betennelser, byller og sprekkdannelse. Sykdomsforløpet varierer. Mange er helt symptomfrie i lange perioder, men nesten alle får tilbakefall. Sykdommen finnes hos gjennomsnittlig 1-2 av 1000 personer.

Antall pasienter som antas å kunne behandles med ustekinumab antas å være omkring 600 for den pasientpopulasjonen som ikke kan bruke TNF-alfa hemmere og 1900 for den pasientpopulasjonen som har mistet respons eller ikke kan bruke konvensjonell terapi. Dette antallet er usikkert og er basert på Janssen-Cilags antagelser.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at ustekinumab vil brukes til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Crohns sykdom har liten/ingen påvirkning på dødelighet (1), men pasientene har betydelig redusert livskvalitet som følge av sykdommen. Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering av behandling

for Crohns sykdom beregnet alvorlighetsgrad, representert med APT, til ca. 11 kvalitetsjusterte leveår (ref. Entyvio rapporten). Legemiddelverket mener beregningen er overførbart til denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG CROHNS SYKDOM

1.4.1 Behandling med ustekinumab

- Indikasjon

Stelara infusjonsvæske er indisert:

- ❖ 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.

Stelara til subkutan administrasjon er indisert:

- ❖ Til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som ikke responderer på, har en kontraindikasjon mot eller ikke tåler annen systemisk behandling inkludert ciklosporin, metotreksat (MTX) eller PUVA (psoralen og ultrafiolett A)
- ❖ Til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom fra 12 års alder som ikke kontrolleres tilstrekkelig eller som ikke tåler, annen systemisk behandling eller fototerapi alene eller i kombinasjon med MTX
- ❖ Til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter når responsen til tidligere behandling med ikke-biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig
- ❖ 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.

Det er kun CD indikasjonen som er omfattet av denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistoff som binder seg med spesifisitet til det delte p40-proteinets subenhet av humant cytokin interleukin (IL)-12 og IL-23. Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for CD gjennom avbrytelse av Th1- og Th17-cytokine baner som er sentrale for patologien til CD.

- Dosering

Ustekinumab til behandling av CD skal innledes med en intravenøs enkeltdose basert på kroppsvekt i henhold til SPC (www.legemiddelverket.no). Deretter skal behandlingen fortsette med subkutane injeksjoner. Den første subkutane dosen med 90 mg ustekinumab bør gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. Etter dette anbefales dosering hver 12. uke. Pasienter som ikke har vist tilstrekkelig respons 8 uker etter første subkutane dose, kan få en ny subkutan dose på dette tidspunktet. Hos pasienter som mister respons ved dosering hver 12. uke, kan det være gunstig å øke doseringsfrekvensen til hver 8. uke. Pasienter kan deretter doseres hver 8. uke eller hver 12. uke basert på klinisk vurdering. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk effekt innen uke 16 eller 16 uker etter bytte til dosering hver 8. uke. Behandling med immunmodulerende legemidler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med

ustekinumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med ustekinumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling. Dersom behandling med ustekinumab avbrytes er det sikkert og effektivt å gjenoppta behandling med subkutan dosering hver 8. uke.

- **Bivirkninger**

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

For en nærmere beskrivelse av sikkerhetsprofilen henvises til ustekinumabs SPC

(www.legemiddelverket.no)

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I følge nasjonale retningslinjer fra 2009 (3) skal bruken av TNF-alfa hemmere og andre biologiske legemidler vurderes ved CD ved:

Luminal sykdom

- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet til tross for optimal behandling med kortikosteroider og/eller immunhemmende medikamenter (metotreksat, azathioprin, 6-MP).
- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike årsaker ikke kan få behandling med immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP, metotreksat) og kortikosteroider.
- Steroidavhengig sykdom.

Fistulerende sykdom

- Symptomatisk fistulerende sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på antibiotika og immunhemmende medikamenter. Kirurgisk behandling må samtidig vurderes.

Retningslinjene angir at det ikke er dokumentert forskjell på effekt mellom de to godkjente legemidlene (infliksimab og adalimumab).

Krav til sykdomsaktivitet ved indikasjon for behandling

Pasienten må ha symptomer og funn som er forenlig med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet. Vanligvis innebærer dette hyppige, løse avføringer (>4), magesmerter som påvirker daglige gjøremål, og generell sykdomsfølelse med redusert allmenntilstand; eventuelt forekomst av ekstraintestinale manifestasjoner (hud, øyne, ledd) og infiltrat i abdomen (tilsvarer Crohn's disease activity index (CDAI) \geq 220 poeng eller Harvey-Bradshaw index (HBI) \geq 7 poeng).

Indikasjon, pasientens ønske og reisevei til sykehus er forhold som vil være avgjørende for valg av legemiddel. Valg av behandling følger også de anbefalinger som gis av legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS). Følgende preparater er inkludert i LIS anbefalingene: infliksimab, vedolizumab og adalimumab

Basert på retningslinjene, LIS anbefalingene samt det preparatet som er mest brukt vil ustekinumab i størst grad fortrenge vedolizumab hos pasienter med behandlingssvikt eller hos pasienter der det er kontraindisert bruken av TNF-alfa hemmere. For TNF-alfa hemmere naive pasienter anses infliksimab som mest relevant komparator, selv om adalimumab også er relevant basert på administrasjonsmåte. Janssen-Cilag har ikke levert noen analyse mot infliksimab.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er vedolizumab, adalimumab og infliksimab.

1.4.4 Behandling med vedolizumab, infliksimab eller adalimumab

Det henvises til de respektive SPC for informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for disse preparatene (www.legemiddelverket.no)

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE KLINISK RELATIV EFFEKT

Effekten av Stelara er dokumentert gjennom tre kliniske studier hvor Stelara ble sammenlignet med placebo. En indirekte sammenligning (NMA) mellom Stelara og andre TNF-alfa hemmere er lagt til grunn for å dokumentere den relative effekten mellom Stelara og henholdsvis vedolizumab, infliksimab og adalimumab.

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble undersøkt i tre randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohns sykdomsaktivitetsindeks (CDAI)-skår på ≥ 220 og ≤ 450). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av to 8 ukersstudier med intravenøs induksjon (UNITI-1 og UNITI-2) etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (IM-UNITI), som representerte 52 ukers behandling totalt. Induksjonsstudiene inkluderte 1409 pasienter (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Det primære endepunktet for de to induksjonsstudiene var andel forsøkspersoner med klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI-skår på ≥ 100 poeng) i uke 6.

Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulerende midler, aminosalisylater og antibiotika var tillatt, og 75 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. I begge studier ble pasienter randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av den anbefalte vektbaserte dosen på ca. 6 mg/kg (se tabell 1 pkt. 4.2), en fast dose på 130 mg ustekinumab eller placebo i uke 0.

Pasienter i UNITI-1 hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt tidligere TNF-alfa hemmere -behandling. Omtrent 48 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av 1 tidligere TNF-alfa hemmer-behandling og 52 % hadde ikke hatt effekt av 2 eller 3 tidligere TNF-alfa hemmer -behandlinger. I denne studien hadde 29,1 % av pasientene en utilstrekkelig innledende respons (primære ikke-respondere), 69,4 % responderte, men mistet respons (sekundære ikke-respondere) og 36,4 % tålte ikke TNF-alfa hemmer-behandlinger.

Pasienter i UNITI-2 hadde ikke hatt effekt av minst én konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider eller immunmodulerende midler, og var enten TNF-alfa hemmer-naive (68,6 %) eller hadde tidligere fått, men ikke hatt effekt av TNF-alfa hemmer-behandling (31,4 %). I både UNITI-1 og UNITI-2 hadde en signifikant større andel pasienter klinisk respons og remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo. Klinisk respons og remisjon var signifikant så tidlig som i uke 3 hos ustekinumab-behandlede pasienter og bedringen fortsatte til uke 8. I disse induksjonsstudiene var effekten større og vedvarte bedre i gruppen med vektbasert dose sammenlignet med 130 mg dosegruppen, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 1 Induksjon av klinisk respons og remisjon i UNITI-1 og UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Anbefalt dose av ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Anbefalt dose av ustekinumab N = 209
Klinisk remisjon, uke 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 poengs respons, uke 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 poengs respons, uke 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst

100 poeng eller i klinisk remisjon

70 poengs respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 70 poeng

* Ikke effekt av anti-TNF α

** Ikke effekt av konvensjonell behandling

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) evaluerte 388 pasienter som oppnådde 100 poengs klinisk respons i uke 8 av induksjon med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Pasienter ble randomisert til å få et subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab hver 8. uke, 90 mg ustekinumab hver 12. uke eller placebo i 44 uker

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon og respons i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44.

Tabell 2 Opprettholdt klinisk respons og remisjon i IM-UNITI (uke 44; 52 uker fra oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab hver 8. uke N = 128 [‡]	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 129 [‡]
Klinisk remisjon	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinisk respons	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinisk remisjon hos pasienter:			
i remisjon ved start av vedlikeholds- behandling	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
som kom inn fra studie CRD3002 [†]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
som var anti-TNF α -naive	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
som kom inn fra studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

* Placebogruppen besto av pasienter som hadde respons på ustekinumab og ble randomisert til å få placebo ved start av vedlikeholdsbehandling.

† Pasienter som hadde 100 poengs klinisk respons på ustekinumab ved start av vedlikeholdsbehandling

‡ Pasienter som hadde hatt effekt av anti-TNF α -behandling men ikke av konvensjonell behandling

§ Pasienter som var anti-TNF α -refraktære/intolerante

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominelt signifikant (p < 0,05)

I IM-UNITI var det 29 av 129 pasienter som ikke opprettholdt respons på ustekinumab når de ble behandlet hver 12. uke og hadde anledning til dosejustering slik at de fikk ustekinumab hver 8. uke. Tap av respons ble definert som CDAI-skår \geq 220 poeng og \geq 100 poengs økning fra CDAI-skår ved baseline. Blant disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 41,4 % av pasientene 16 uker etter dosejustering. Pasienter som ikke hadde klinisk respons på induksjon med ustekinumab i uke 8 av induksjonsstudiene UNITI-1 og UNITI-2 (476 pasienter), gikk inn i den ikke-randomiserte delen av vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) og fikk en 90 mg subkutan injeksjon av ustekinumab på det tidspunktet. Åtte uker senere oppnådde 50,5 % av pasientene klinisk respons og fortsatte å få vedlikeholdsdosering hver 8. uke. Blant disse pasientene med fortsatt vedlikeholdsdosering, opprettholdt de fleste respons (68,1 %) og oppnådde remisjon (50,2 %) i uke 44, med en andel tilsvarende som for pasientene som innledningsvis responderte på induksjon med ustekinumab.

Av 131 pasienter som responderte på induksjon med ustekinumab og ble randomisert til placebogruppen ved start av vedlikeholds studien, var det 51 som deretter mistet respons og fikk 90 mg ustekinumab subkutan hver 8. uke. De fleste av pasientene som mistet respons og fortsatte med ustekinumab gjorde dette innen 24 uker etter induksjonsinfusjonen. Av disse 51 pasientene oppnådde 70,6 % klinisk respons og 39,2 % oppnådde klinisk remisjon 16 uker etter første subkutane dose av ustekinumab.

Andre utfallsmål:

- Endoskopi

Endoskopisk utseende av mukosa ble evaluert i en substudie hos 252 pasienter med forhåndsdefinert baseline endoskopisk sykdomsaktivitet. Det primære endepunktet var endring fra baseline i SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), en sammensatt skår på tvers av 5 ileo-kolonsegmenter for nærvær/størrelse av sår, andel av mukosaoverflate dekket av sår, andel av mukosaoverflate rammet av andre lesjoner og nærvær/type av forsnevring/strikturer. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, var endringen i SES-CD-skår større i ustekinumabgruppen (n = 155, gjennomsnittlig endring = -2,8) enn i placebogruppen (n = 97, gjennomsnittlig endring = -0,7, p = 0,012).

- Fistelrespons

I en undergruppe av pasienter med drenerende fistler ved baseline (8,8 %; n = 26), oppnådde 12/15 (80 %) av de ustekinumab-behandlede pasientene en fistelrespons i løpet av 44 uker (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline i induksjonsstudien i antall drenerende fistler) sammenlignet med 5/11 (45,5 %) eksponert for placebo.

- Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved IBDQ- og SF-36-spørreskjemaer. I uke 8 hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og mer klinisk betydningsfull forbedring i IBDQ totalskår og SF-36 samlet skår for mental komponent i både UNITI-1 og UNITI-2, samt SF-36 samlet skår for fysisk komponent i UNITI-2, sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble generelt bedre opprettholdt til uke 44 hos ustekinumab-behandlede pasienter i IM-UNITI-studien sammenlignet med placebo.

2.1 NETTVERKS METAANALYSE

Janssen-Cilag har levert en NMA for å dokumentere den relative effekten av ustekinumab sammenlignet med andre biologiske legemidler.

Det er utført litteratursøk med følgende kriterier:

Parameter	Description	Justification
Population	Patients with active moderate to severe Crohn's disease	Based on the American and European expected marketing authorizations
Intervention & Comparator(s)	Biologic therapies licensed for Crohn's	Indicated available treatments in the target indication
Outcomes	<p>The outcome measures to be considered for the SLR are:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Efficacy endpoints including <ul style="list-style-type: none"> ▶ Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ▶ C-reactive Protein ▶ Fecal Lactoferrin and Calprotectin ▶ Mucosal healing / Endoscopic improvement ▶ Fistula closure ▶ Safety endpoints <ul style="list-style-type: none"> ▶ Infections & serious infections ▶ Grade III & IV adverse events ▶ Hospitalisations / Surgery ▶ Discontinuations / Withdrawals ▶ Dose escalations ▶ Quality of life / other measures <ul style="list-style-type: none"> ▶ IBDQ ▶ WPAI ▶ SF-36 ▶ EQ-5D 	Pre-specified list of outcomes
Study Type	Randomized controlled trials	The objective being to conduct a NMA

Relevante databaser ble anvendt for litteratursøket. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble definert i protokollen. Effektmodifiserende faktorer ble tatt i betraktning i analysen av heterogenitet.

Følgende preparater (dosering) er inkludert i nettverket for induksjonsfase:

- Ustekinumab (~6 mg/kg)
- Infliximab (5 mg/kg)
- Adalimumab (160/80 mg og 80/40 mg)
- Vedolizumab (300 mg)

Følgende preparater (dosering) er inkludert i nettverket for vedlikeholdsfase:

- Ustekinumab (90 mg hver 8. uke eller 90 mg hver 12. uke)
- Infliximab (5 mg/kg hver 8. uke eller 5 og 10 mg/kg hver 8. uke)
- Adalimumab (40 mg annen hver uke eller 40 mg ukentlig)
- Vedolizumab (300 mg hver 8. uke eller 300 mg hver 4. uke)

Følgende utfallsmål ble adressert for både pasienter med behandlingssvikt på konvensjonell terapi og for pasienter med behandlingssvikt på TNF-alfa hemmere

Clinical response (CDAI-70)

Enhanced clinical response (CDAI-100)

Clinical remission (CDAI<150)

Bivirkninger er ikke blitt analysert i den innsendte NMA.

Nettverksanalyse er utført med både Frekventistisk og Bayesiansk tilnærming.

Resultatene fra innsendt NMA må tolkes varsomt grunnet heterogenitet mellom studiene samt kriteriene for å ekskludere studier i vedlikeholdsfasen (minimere bias).

Resultater (forestplot) for NMA analyse vises Appendiks 1 Resultater (foresplot) NMA:

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig til å dokumentere effekten av ustekinumab sammenlignet med infliksimab, adalimumab (populasjon som ikke får effekt eller ikke tåler konvensjonell terapi) og vedolizumab (populasjon som ikke får effekt eller ikke tåler TNF-alfa hemmer) terapi i induksjonsfasen.

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig til å dokumentere effekten av ustekinumab sammenlignet med adalimumab (populasjon som ikke får effekt eller ikke tåler konvensjonell terapi) og vedolizumab (populasjon som ikke får effekt eller ikke tåler TNF-alfa hemmer) i vedlikeholdsfasen.

Legemiddelverket er skeptisk til valget om å ekskludere studiene for infliksimab i vedlikeholdsfasen og anser NMA som ikke tilstrekkelig til å dokumentere effektforskjeller mellom ustekinumab og infliksimab i vedlikeholdsfasen. Legemiddelverket mener analysen burde ha blitt presentert men tolket med varsomhet frem for å ekskludere den. NMA viser at infliksimab kan ha en fordelaktig effekt mot ustekinumab (og andre biologiske legemidler) i induksjonsfasen på CDAI-70, men dette må tolkes varsomt grunnet svakheter i nettverksanalysen grunnet studiene som er lagt til grunn. Det foreligger ikke evidens for å bekrefte eller avkrefte hvorvidt ustekinumab er mer eller mindre effektiv enn infliksimab hos TNF-alfa hemmer naive pasienter i vedlikeholdsfasen på utfallsmål CDAI-70 eller CDAI-100.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON, INTERVENSJON OG UTFALLSMÅL

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjon, intervensjon og utfallsmål som er presenter i innsendt dokumentasjon er relevant og gjenspeiler pasientpopulasjon, intervensjon og utfallsmål som er relevante i norsk klinisk praksis.

3.2 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det er slik at behandling av pasienter i norsk klinisk praksis er påvirket av LIS anbefalingene.

Legemiddelverket mener at infliksimab, adalimumab og vedolizumab er relevante komparatorer i denne sammenheng.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Janssen-Cilag har i innsendt dokumentasjon lagt til grunn at adalimumab er relevant komparator for ustekinumab i den TNF-alfa hemmer naive pasientpopulasjonen. På grunn av manglende dokumentasjon på utfallsmål CDAI 100 i induksjonsfasen og manglende resultater fra NMA i vedlikeholdsfasen, mente Janssen-Cilag at det ikke var mulig å gjøre en sammenligning mellom ustekinumab og infliksimab. Det refereres også til legemiddelverkets utredning for vedolizumab.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er uenig i dette og mener at mangel på dokumentasjon ikke er grunn i seg selv til å utelukke et preparat som komparator. Legemiddelverket definerer komparator som det preparatet som vil bli foretrekket (det man vil bruke dersom intervensjon ikke fantes) uavhengig av om det finnes dokumentasjon for å vise effektforskjeller eller ikke.

Legemiddelverket er ikke enig i Janssen-Cilag sin tilnærming og anser også infliksimab som en relevant komparator.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Janssen-Cilag har levert en CUA der ustekinumab sammenlignes med enten adalimumab eller vedolizumab. Legemiddelverket har ikke vurdert fullstendig denne modellen. Dette basert på at resultatene fra den innsendte NMA tilsier at effekten av ustekinumab (både i induksjonsfase og vedlikeholdsfasen) sammenlignet med adalimumab eller vedolizumab er like nok til å kunne konkurrere i LIS anbudet på samme vilkår som disse to preparatene.

Effekten av ustekinumab sammenlignet med infliksimab er ikke tilstrekkelig dokumentert. I LIS anbudene antas lik effekt. Ustekinumab vil derfor kun være kostnadseffektiv sammenlignet med infliksimab ved sammenlignbar effekt og pris, eller dersom det dokumenteres, i en CUA, at en eventuell helsegevinst står i et rimelig forhold til merkostnadene.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet beregnes basert på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

TNF-alfa hemmere og andre biologiske legemidler inngår i LIS anbudet. Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprosessene. Det er derfor vanskelig å beregne budsjettkonsekvenser. Janssen-Cilag antar i sine beregninger (basert på maksimal AUP) at budsjettvirkninger vil medføre innsparing. I en worst case analyse (lite sannsynlig) vil budsjettvirkninger bli om lag NOK 30M i det femte året. Disse beregningene er svært usikre og basert på AUP. Den reelle budsjettvirkningen er vanskelig å anslå da det bør tas i betraktning at dersom ustekinumab tas i bruk vil dette medføre større konkurranse i anbudene som sannsynligvis vil påvirke prisene.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Crohns sykdom er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Den innsendte dokumentasjonen viser at ustekinumab trolig har tilsvarende effekt og sikkerhet som adalimumab og vedolizumab.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt dersom legemiddelkostnadene ved bruk av ustekinumab er lik eller lavere pris enn andre pasientadministrerte legemidler i LIS-anbudet.*

Siden effekten antas å være tilsvarende som dagens biologiske legemidler, mener Legemiddelverket at ustekinumab kan inngå i anbudet på samme vilkår som adalimumab og vedolizumab. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke at ustekinumab er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn adalimumab og vedolizumab. Dersom effektforskjeller skal brukes for å forsvare en eventuell høyere pris for ustekinumab, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse. Legemiddelverket mener at ustekinumab kan inngå i LIS-anbudet på lik linje som adalimumab og vedolizumab.

Effekten av ustekinumab sammenlignet med infliksimab er ikke dokumentert. Legemiddelkostnadene ved bruk av ustekinumab er vesentlig høyere enn biotilsvarende infliksimab. For at ustekinumab skal kunne anses som et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med infliksimab, må det dokumenteres bedre effekt og et rimelig forhold mellom merkostnad og mereffekt gjennom en kostnad-per-QALY analyse. Per i dag er derfor ustekinumab ikke kostnadseffektivt sammenlignet med infliksimab.

Statens legemiddelverk, 24-11-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

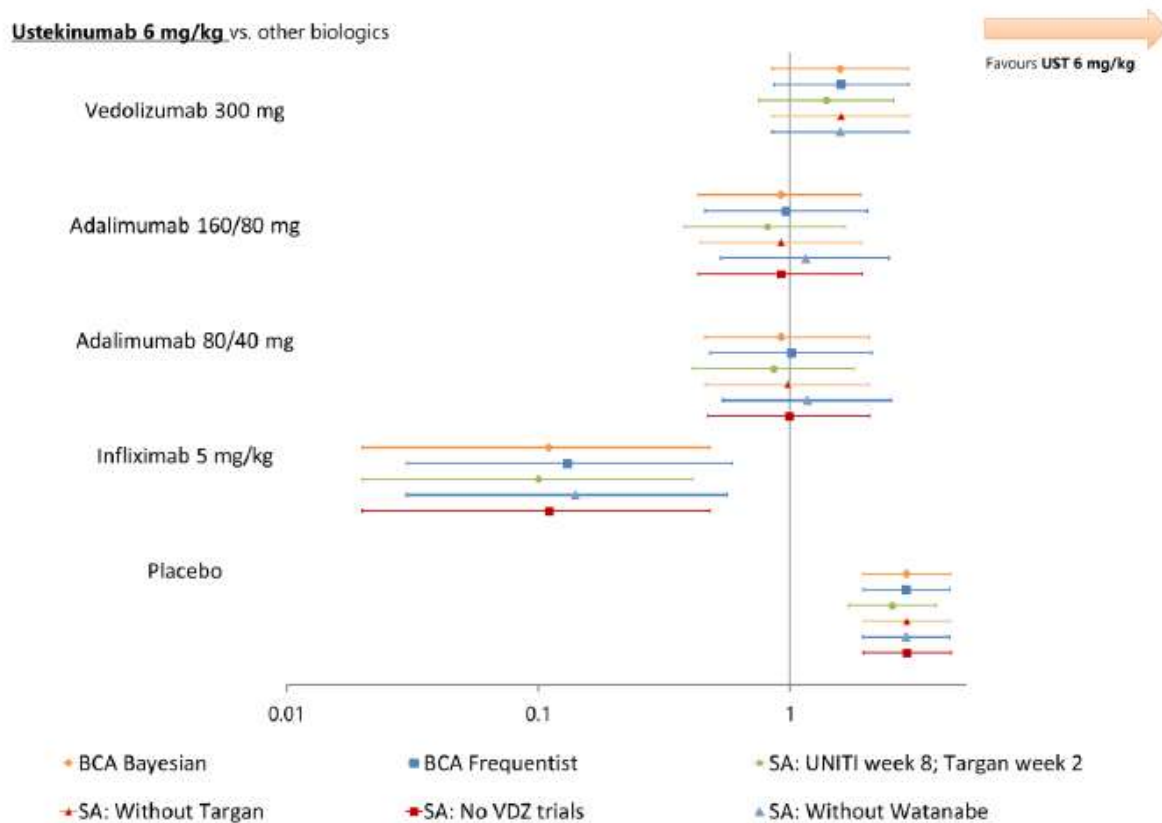
Hilde Røshol

REFERANSER

1. Hovde O, Kempiski-Monstad I, Smastuen MC, Solberg IC, Henriksen M, Jahnsen J, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Gut*. 2014;63(5):771-5.
2. Helseinformatikk N. Crohns sykdom. 2013.
3. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-alfa hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. 2009.

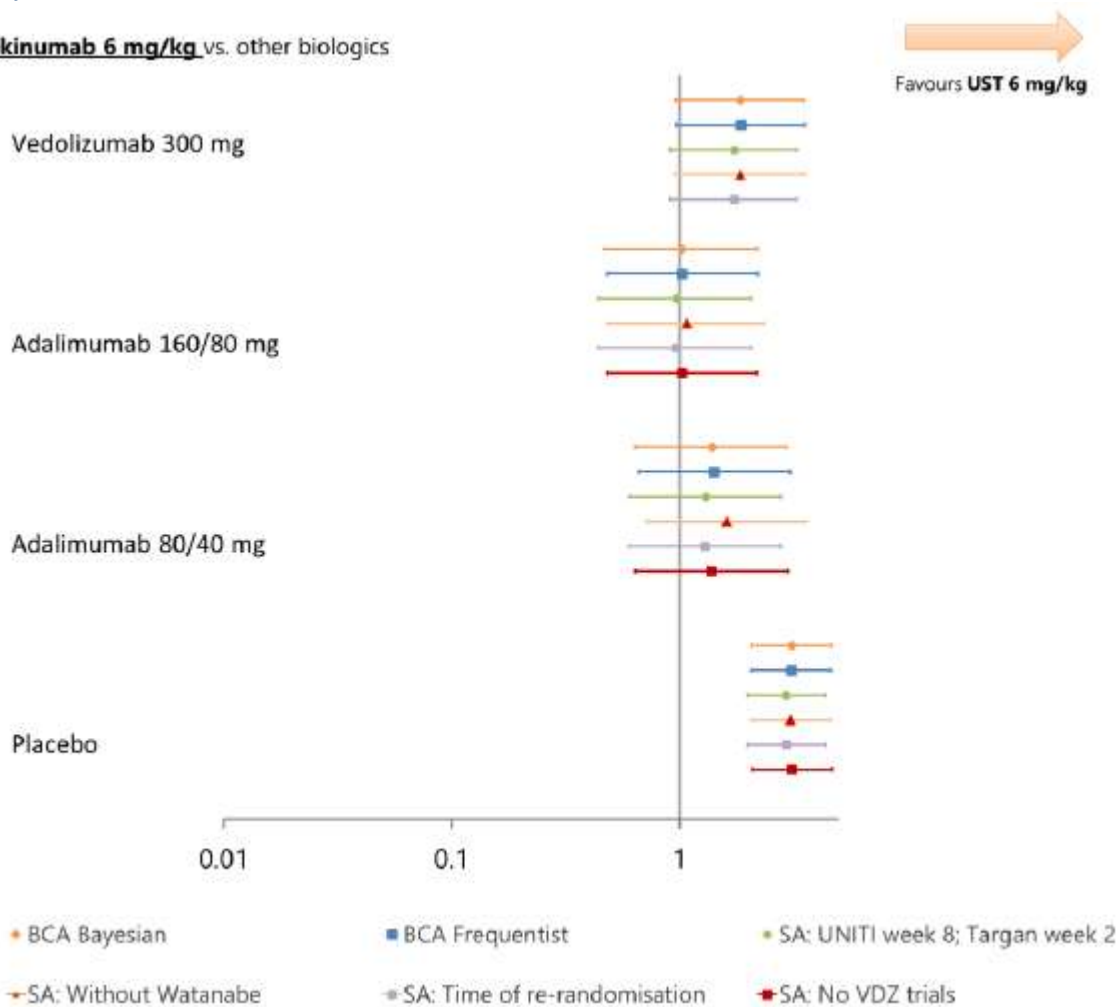
APPENDIKS 1 RESULTATER (FORESPLOT) NMA

Figur 1 Resultater for CDAI-70 klinisk response hos pasienter som ikke får effekt av konvensjonell terapi – Median OR og 95% CrI, induksjonsfase

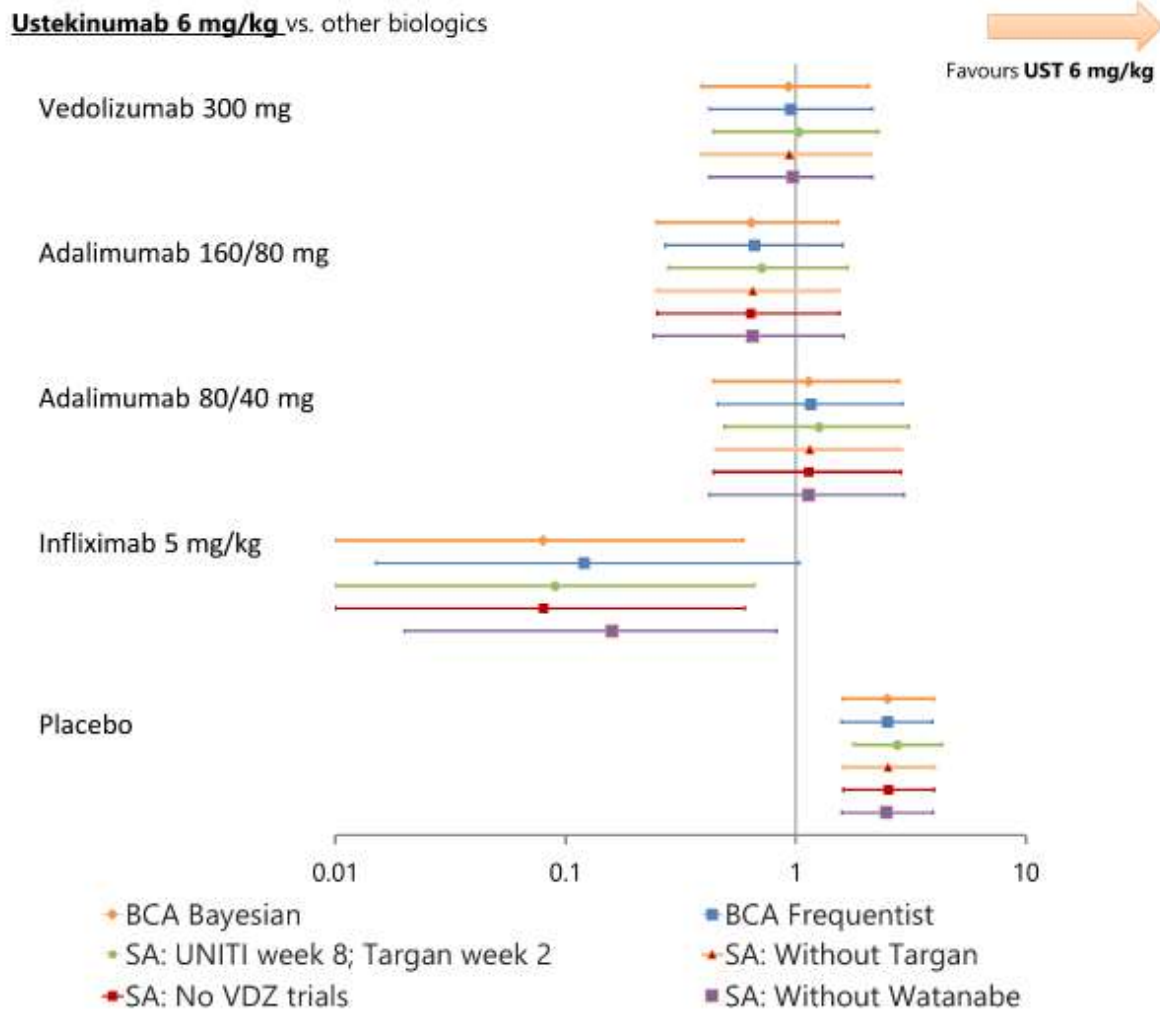


Figur 2 Resultater for CDAI-100 klinisk response hos pasienter som ikke får effekt av konvensjonell terapi – Median OR og 95% CrI induksjonsfase

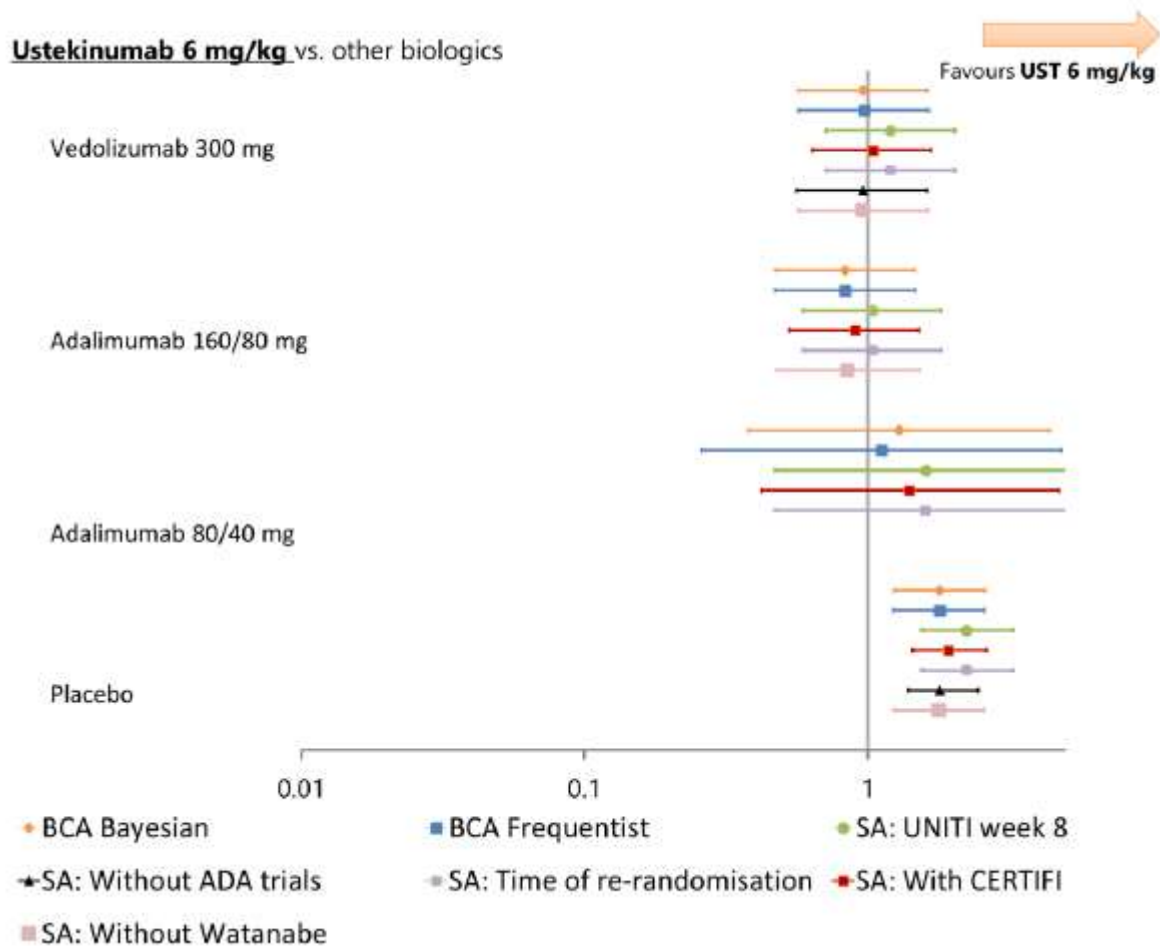
Ustekinumab 6 mg/kg vs. other biologics



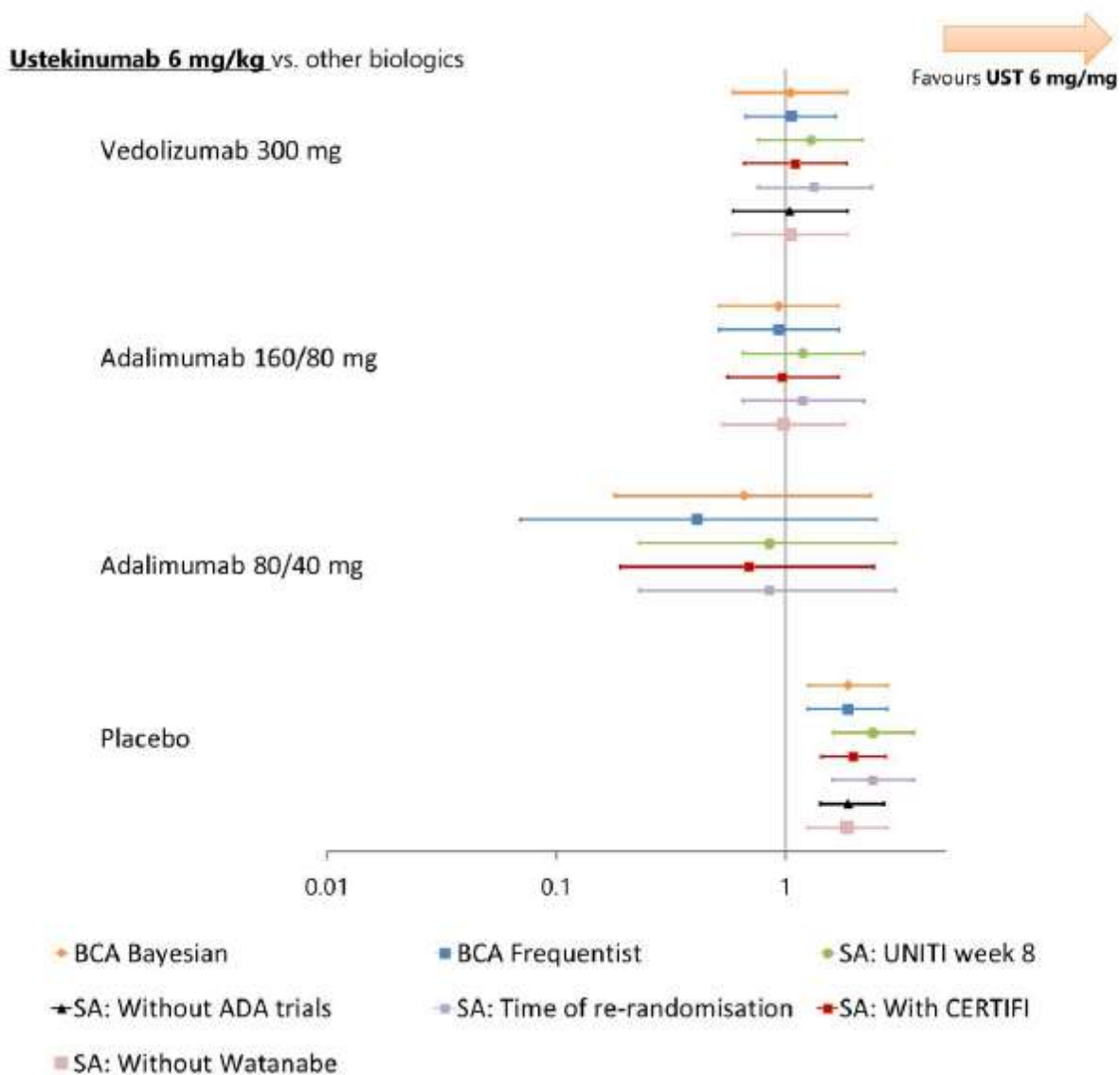
Figur 3 Resultater for CDAI-<150 klinisk remisjon hos pasienter som ikke får effekt av konvensjonell terapi – Median OR og 95% CrI induksjonsfase



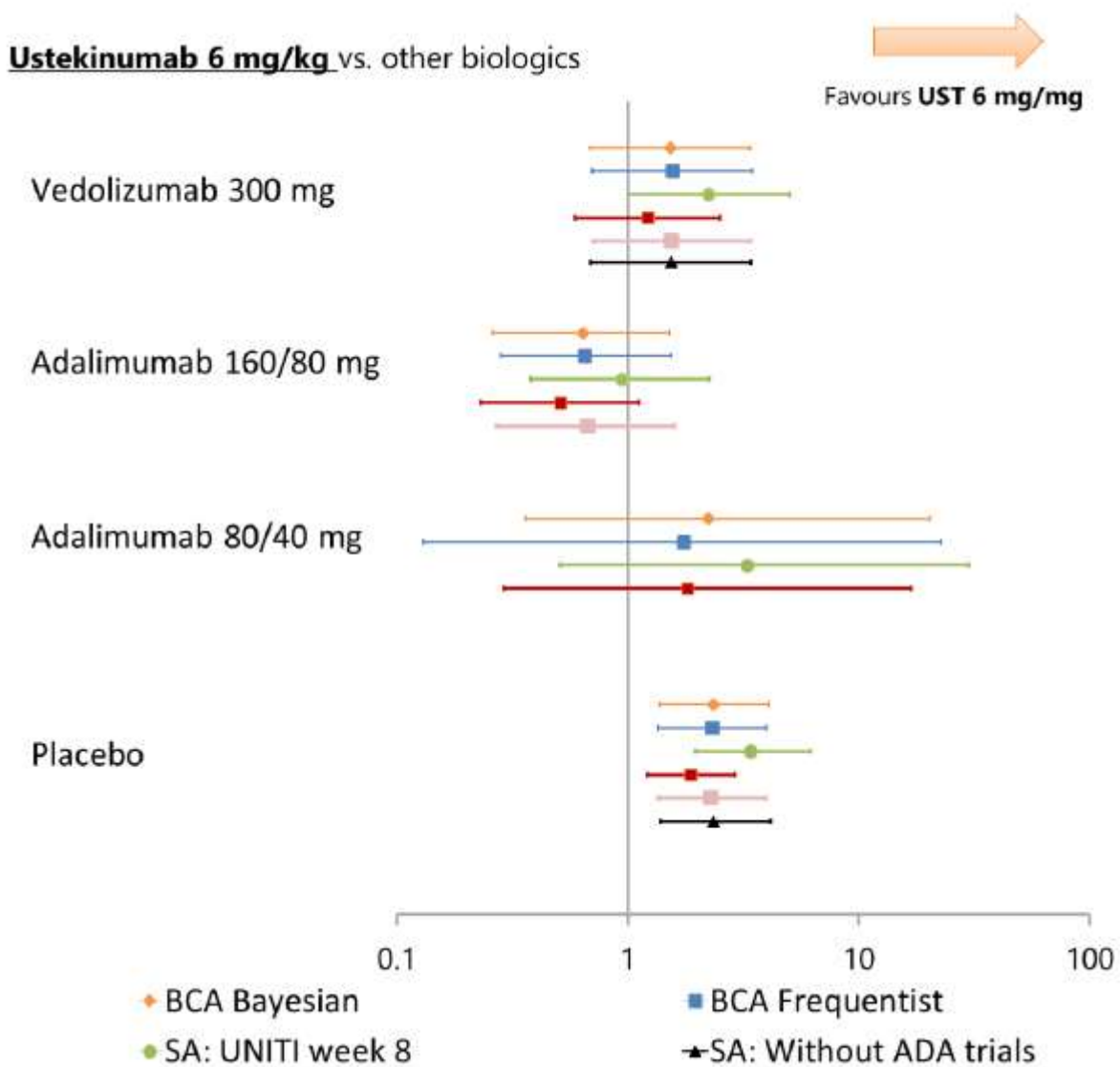
Figur 4 Resultater for CDAI-70 klinisk response hos pasienter som ikke får effekt av TNF-alfa hemmer– Median OR og 95% CrI induksjonsfase



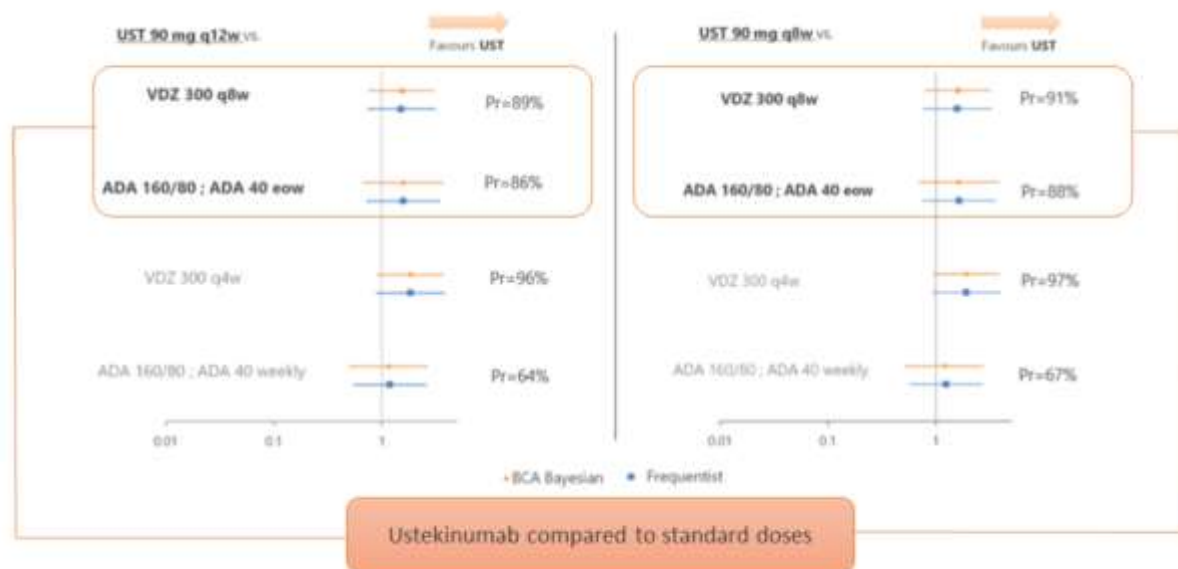
Figur 5 Resultater for of CDAI-100 klinisk response hos pasienter som ikke får effekt av TNF- alfa hemmer – Median OR og 95% CrI induksjonsfase



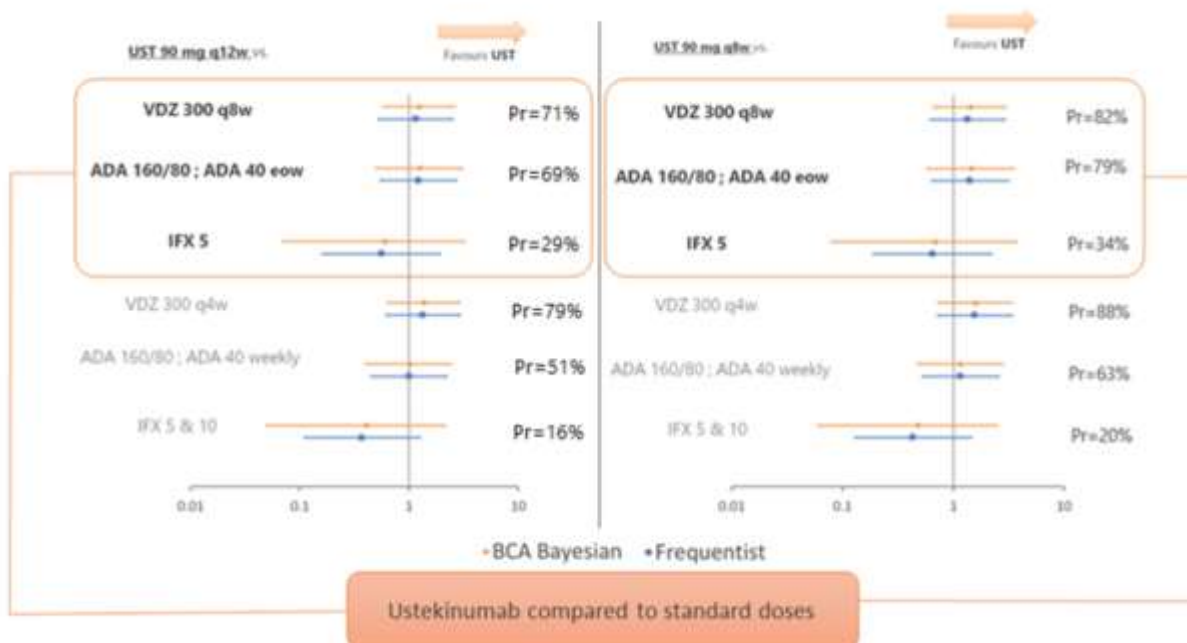
Figur 6 Resultater for CDAI-<150 klinisk remisjon hos pasienter som ikke får effekt av TNF-alfa hemmer– Median OR og 95% CrI induksjonsfase



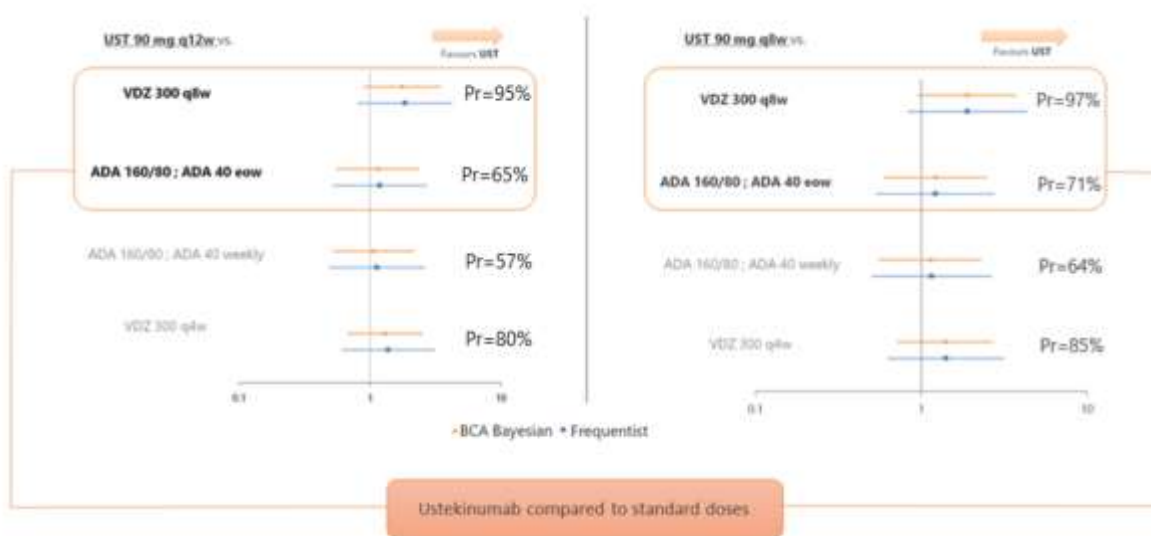
Figur 7 Vedlikeholdsfase
Behandlingssekvens analyse Resultatene for CDAI-100 klinisk respons hos pasienter som ikke får effekt av konvensjonell terapi. Bayesiansk sannsynlighet.



Figur 8 Vedlikeholdsfase
Behandlingssekvens analyse Resultatene for CDAI-150 klinisk remisjon hos pasienter som ikke får effekt av konvensjonell terapi. Bayesiansk sannsynlighet.



Figur 9 Vedlikeholdsfase
Behandlingssekvens analyse Resultatene for CDAl-100 klinisk respons hos pasienter som ikke får effekt av TN- alfa hemmer
Bayesiansk sansynnlighet



Figur 10 Behandlingssekvens analyse Resultatene for CDAl-150 klinisk remisjon hos pasienter som ikke får effekt av TNF-alfa hemmer
Bayesiansk sansynnlighet

