

## Leiðbeiningar um notkun á ustekinumab (Stelara®)

### Inngangur

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgG<sub>K</sub> sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukin (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna.

Ustekinumab getur ekki bundist IL-12 eða IL-23 sem þegar er bundið IL-12Rβ1 viðtaka á yfirborði frumu. Þess vegna er ekki líklegt að ustekinumab eigi þátt í komplement- eða mótefna-miðlaðri eiturverkun á frumur með IL-12 og/eða IL-23 viðtaka. IL-12 og IL-23 eru frumuboðefni sem eru misleit tvennd (heterodimeric) og sem er seytt af virkjuðum frumum sem tjá mótefnavaka, svo sem átfrumum og griplufrumum (dendritic cells) og bæði frumuboðefnin taka þátt í ónæmisstarfsemi. IL-12 örvar náttúrulegar drápsfrumur (natural killers (NK)) og ræsir sérhæfingu CD4+ T frumna gegn T hjálparfrumu 1(Th1) svipgerð, IL-23 virkjar leið fyrir T 17 hjálparfrumur (Th17). Hins vegar hefur óeðlileg stjórnun á IL 12 og IL 23 verið tengd ónæmismiðluðum sjúkdómum eins og psoriasis, psoriasis liðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu.

Með því að bindast sameiginlegri p40 undireiningu IL-12 og IL-23 hefur ustekinumab klíníska verkun á psoriasis, psoriasis liðagigt, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu með því að trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessara sjúkdóma. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu dró meðferð með ustekinumabi úr bólgumerkjum þ.m.t. CRP (C-reactive protein) og calprotectin í hægðum á innleiðslutímabilinu sem viðhélst síðan út viðhaldstímabilið.

### Ábendingar

#### *Crohns sjúkdómur*

Ustekinumab er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að sýna svörun eða ekki þolað annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með TNF $\alpha$ -hemli eða verið með sjúkdóm sem er frábending slíkra meðferða.

#### *Sáraristilbólga*

Ustekinumab er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með meðalvirka eða mjög virka sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að sýna svörun eða ekki þolað

annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með líffræðilegum lyfjum eða verið með sjúkdóm sem er frábending slíkra meðferða.

#### *Skellupsoriasis*

Sjá leiðbeiningar um notkun á leyfisskyldum lyfjum við sóra (psoriasis).

#### *Psoriasis liðagigt*

Sjá leiðbeiningar um notkun líftæknilyfja gegn sóragigt (Psoriatic Arthritis).

### **Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

Virkar sýkingar sem hafa klíníská þýðingu.

### **Árangur**

#### *Crohns sjúkdómur*

Öryggi og verkun ustekinumabs var metin í þremur slembuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] skor  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ).

Klíníská þróunaráætlunin samanstóð af tveimur 8 vikna innleiðslurannsóknum með gjöf í bláæð (UNITI-1 og UNITI-2) sem fylgt var eftir með 44 vikna slembaðri rannsókn með gjöf undir húð þar sem meðferð var viðhaldið eða hætt (IM-UNITI), sem samsvarar 52 vikna meðferð.

Í bæði UNITI-1 og UNITI-2 sýndi marktækt stærra hlutfall sjúklinga klíníská svörun og sjúkdómshlé í ustekinumab hópnum miðað við lyfleysu (tafla 3). Klínísk svörun og sjúkdómshlé var greinilegt nú þegar í viku 3 í ustekinumab hópnum og bati hélt áfram út viku 8. Í þessum innleiðslurannsóknum var verkun meiri og viðhélst betur í hópnum sem fékk þrepaskipta skömmtun miðað við hópinn sem fékk 130 mg skammt og því er þrepaskipt skömmtun ráðlögð sem innleiðsluskammtur í bláæð.

Sjá nánar í sérlyfjaskrá.

#### *Sáraristilbólga*

Öryggi og verkun ustekinumabs var metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með meðalvirka eða mjög virka sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12; undirskor með holsjárskoðun  $\geq 2$ ). Klíníská þróunaráætlunin samanstóð af rannsókn með innleiðsluskammti í bláæð (vísað til sem UNIFI-I) með meðferð í allt að 16 vikur sem fylgt var eftir með 44 vikna slembaðri rannsókn með gjöf undir húð þar sem meðferð var viðhaldið eða hætt (vísað til sem UNIFI-M), sem samsvarar að minnsta kosti 52 vikna meðferð.

Í UNIFI-I var marktækt stærri hluti sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi í hópnum sem fékk meðferð með ustekinumabi samanborið við lyfleysu eftir viku 8. Strax í viku 2, þegar fyrsta áætlaða heimsóknin var vegna rannsóknarinnar og í hverri heimsókn eftir það var stærri hluti

sjúklinga sem fékk ustekinumab ekki með neina endaparmsblæðingu eða hafði náð eðlilegri tíðni hægða, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Marktækur mismunur kom fram í Mayo skori að hluta til (partial Mayo score) og hléi á einkennum á milli ustekinumab og lyfleysu strax í viku 2.

Verkun var meiri í hópnum sem fékk þrepaskipta skömmtun (6 mg/kg) miðað við hópinn sem fékk 130 mg skammt á völdum endapunktum og því er þrepaskipt skömmtun ráðlögð sem innleiðsluskammtur gefinn í bláæð.

Sjá nánar í sérlyfjaskrá.

### Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum þar sem ustekinumab var notað voru nefkoxsbólga og höfuðverkur. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af ustekinumab sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi.

Sjá nánar í sérlyfjaskrá.

### Skammtar og lyfjagjöf

Ustekinumab innrennslisþykki er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti lækna sem hafa reynslu í greiningu og meðferð á Crohns sjúkdómi eða sáraristilbólgu. Ustekinumab innrennslisþykki á aðeins að nota sem innleiðsluskammt í bláæð.

#### *Skammtar - Crohns sjúkdómur og sáraristilbólga*

Meðferð með ustekinumab á að hefja með stökum skammti í bláæð sem byggður er á líkamsþyngd. Innrennslislausnin á að vera samsett úr nokkrum 130 mg hettuglösum eins og tilgreint er í töflu 1. Það á að gefa á a.m.k. einni klst.

**Tafla 1** Upphafsskammtur ustekinumab í bláæð

Þyngd sjúklings þegar skammturinn er gefinn	Ráðlagður skammtur *	Fjöldi 130 mg hettuglasa
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

\* U.þ.b. 6 mg/kg

Fyrsta skammtinn af ustekinumab undir húð (90 mg) á að gefa í viku 8 eftir skammtinn í bláæð. Í kjölfarið er ráðlagt að gefa skammt á 12 vikna fresti.

Sjá nánar í Sérlyfjaskrá

### Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til lyfjanefndar Landspítala. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til 7 mánaða í fyrsta skipti. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir og er leyfi þá veitt í 1 ár í senn. Athugasemdum vegna afgreiðslu lyfjanefndar má beina til framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

### **Höfundur og ábyrgðarmaður**

Lóa Guðrún Davíðsdóttir, læknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í mars 2020 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrir ef ástæða þykir til.

### **Heimild**

Sérlyfjaskrá: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_is.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_is.pdf)