

Medicinrådets  
behandlingsvejledning  
vedrørende biologiske og  
målrettede syntetiske  
lægemidler til colitis  
ulcerosa

# Beh



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

## Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.*

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	11. juni 2021
Dokumentnummer	117597
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 11. juni 2021



# Medicinrådets behandlings- vejledning

vedrørende biologiske og syntetiske lægemidler til behandling af colitis ulcerosa

## Moderat til svær colitis ulcerosa

### Patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL):

Patienter, som udelukkende har modtaget konventionel medicinsk behandling, der omfatter behandling med 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider, azathioprin eller 6-mercaptopurin, betegnes som naive ift. behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL).

**Tabel 1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive), og som opfylder kriterierne for behandling.**

Lægemiddel		
Anvend til mindst 70 % af populationen*	Golimumab	Induktionsdosis: S.c. 200 mg uge 0, s.c. 100 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.
	Infliximab	Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Vedolizumab (i.v.)	Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg hver 8. uge.
	Vedolizumab (s.c.)	Induktionsbehandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.
Overvej	Adalimumab	Induktionsdosis: S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
	Ustekinumab	Induktionsdosis: I.v. 260 mg (≤ 55 kg); i.v. 390 mg (55-85 kg) og i.v. 520 mg (≥ 85 kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.



Lægemiddel		
Anvend ikke rutinemæssigt	Tofacitinib	Induktionsdosis: En tablet a 10 mg to gange dagligt i 8 uger.  Vedligeholdelsesdosis: En tablet a 5 mg to gange dagligt.

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinerådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle for BMSL-naive patienter. Medicinerådet betragter derfor de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed alle mulige førstevalg til behandling af colitis ulcerosa.

Medicinerådet vurderer, at lægemidler angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under "anvend". Medicinerådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalg.

Medicinerådet vurderer, at lægemidler angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" er forbundet med flere ulemper i form af alvorlige bivirkninger end lægemidlerne under "anvend" og "overvej". Derfor anbefaler Medicinerådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde.

Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

#### **Patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL):**

Patienter, som tidligere har modtaget behandling med et eller flere biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL), betegnes som BMSL-erfarne.

**Tabel 2. Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne), og som opfylder kriterierne for behandling.**

Lægemiddel		
Anvend til mindst 70 % af populationen*	Adalimumab	Induktionsdosis: S.c. 160 mg uge 0, s.c. 80 mg uge 2.  Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
	Golimumab	Induktionsdosis: S.c. 200 mg uge 0, 100 mg uge 2.  Vedligeholdelsesdosis: S.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.



Lægemiddel		
	Infliximab	Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Ustekinumab	Induktionsdosis: I.v. 260 mg ( $\leq$ 55 kg); i.v. 390 mg (55-85 kg) og i.v. 520 mg ( $\geq$ 85 kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.
	Vedolizumab (i.v.)	Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg hver 8. uge.
	Vedolizumab (s.c.)	Induktionsbehandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.
Overvej	Tofacitinib	Induktionsdosis: En tablet a 10 mg to gange dagligt i 8 uger. Vedligeholdelsesdosis: En tablet a 5 mg to gange dagligt.

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinerådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle for BMSL-erfarne patienter. Medicinerådet betragter derfor de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed alle mulige førstevalg til behandling af colitis ulcerosa.

Medicinerådet vurderer, at lægemidler angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under "anvend". Medicinerådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalg. Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

## Baggrunden for Medicinerådets kliniske rækkefølge

Herunder opsummerer Medicinerådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa.



## Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge vedrørende klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-naive voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på fire effektmål:

- Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)
- Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)
- Bivirkninger
- Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Effektmålet livskvalitet kunne ikke vurderes.

For hvert af de fire vurderede effektmål er lægemidlerne grupperet som vist i Tabel 3. Lægemidlerne inden for hver gruppe vurderes at være sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt eller bivirkninger.

**Tabel 3: Gruppering af lægemidlerne for hvert af de fire effektmål vurderet hos voksne patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) i klinisk spørgsmål 1. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Effektmål			
	Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Bivirkninger	Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)
1	Golimumab	Infliximab	Adalimumab	Golimumab
	Infliximab		Golimumab	Infliximab
	Vedolizumab (i.v.)		Infliximab	Vedolizumab (i.v./s.c.)
			Ustekinumab	
			Vedolizumab (i.v./s.c.)	



Gruppe	Effekt mål			
	Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Bivirkninger	Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)
2	Adalimumab	Adalimumab	Tofacitinib	Adalimumab
	Tofacitinib	Golimumab		Tofacitinib
	Ustekinumab	Tofacitinib		Ustekinumab
		Ustekinumab		
		Vedolizumab (i.v. og s.c.)		

#### Anvend:

Fagudvalget vurderer, at infliximab, golimumab og vedolizumab (i.v. og s.c.) udgør de bedste behandlingsalternativer til BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Disse lægemidler kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.

Dette beror på, at der ved behandling med de tre lægemidler ses en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med placebo. Ved behandling med infliximab, golimumab og vedolizumab ses derudover en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med lægemidlerne angivet under "Overvej" og "Anvend ikke rutinemæssigt". Der ses en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission i vedligeholdelsesbehandling med infliximab sammenlignet med placebo. Andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission i vedligeholdelsesbehandling med golimumab og vedolizumab, vurderes at være lavere og sammenlignelig med lægemidlerne angivet under "Overvej". Andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med infliximab, golimumab og vedolizumab er lav, og bivirkningsprofilen for disse lægemidler vurderes at være sammenlignelige.

#### Overvej:

Adalimumab og ustekinumab vurderes at være klinisk ligestillede behandlingsalternativer, og disse lægemidler kan betragtes som mulige andetvalg til BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.



Dette beror på, at behandling med de to lægemidler er forbundet med en lavere andel af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling samt mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med lægemidlerne angivet under "Anvend". Andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling med adalimumab og ustekinumab, vurderes at være sammenlignelig med lægemidlerne angivet under "Anvend". Andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med adalimumab og ustekinumab er lav, og bivirkningsprofilen for disse lægemidler vurderes at være sammenlignelige med lægemidlerne angivet under "Anvend".

**Anvend ikke rutinemæssigt:**

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt til behandling af BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Ud fra andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling samt systemisk steroidfri remission og mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, vurderes den kliniske effekt af tofacitinib at være sammenlignelig med lægemidlerne angivet under "Overvej". Dog vurderer fagudvalget, at tofacitinib har en mere alvorlig bivirkningsprofil end lægemidlerne angivet under "Anvend" og "Overvej", idet tofacitinib er forbundet med øget risiko for blodpropper og venetromboser.

*Evidensens kvalitet*

Evidensens kvalitet er vurderet til at være lav.

*Andre overvejelser*

Fagudvalget har i deres vurdering af lægemidlerne lagt stor vægt på vedvarende effektiv behandling og få bivirkninger. Patienters præferencer vedrørende administrationsmåde, -interval og behandlingssted kan indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat. Dog påvirker disse forhold ikke ligestillingen af lægemidlerne.

**Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge vedrørende klinisk spørgsmål 2**

**Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-erfarne voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?**

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på fire effektmål:

- Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)
- Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)
- Bivirkninger
- Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Effektmålet livskvalitet kunne ikke vurderes.





For hvert af de fire vurderede effektmål er lægemidlerne grupperet som vist i Tabel 4. Lægemidlerne inden for hver gruppe vurderes at være sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt eller bivirkninger.

**Tabel 4: Gruppering af lægemidlerne for hvert af de fire effektmål vurderet hos voksne patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) i klinisk spørgsmål 2. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Effektmål			
	Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)*	Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)*	Bivirkninger	Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)*
1	Tofacitinib	Adalimumab	Adalimumab	Vedolizumab (i.v./s.c.)
	Ustekinumab	Tofacitinib	Golimumab	
		Ustekinumab	Infliximab	
		Vedolizumab (i.v. og s.c.)	Ustekinumab	
			Vedolizumab (i.v./s.c.)	
2	Adalimumab		Tofacitinib	Adalimumab
	Vedolizumab (i.v.)			Tofacitinib
				Ustekinumab

\*For dette effektmål kunne golimumab og infliximab ikke vurderes.

**Anvend:**

Fagudvalget vurderer, at adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab (i.v. og s.c.) og ustekinumab udgør de bedste behandlingsalternativer til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Disse kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.



Fagudvalget lægger vægt på, at der for adalimumab, ustekinumab og vedolizumab ses sammenlignelig klinisk effekt vurderet ift. systemisk steroidfri remission, og bivirkningsprofilerne for disse lægemidler vurderes at være sammenlignelige. Ved behandling med ustekinumab ses en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med adalimumab og vedolizumab. Derudover ses der ved behandling med vedolizumab en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med ustekinumab.

For golimumab og infliximab er der i litteraturgennemgangen kun fundet studier for patienter, der har modtaget anden behandling end TNF-alfa (ikke-biologiske lægemidler). Baseret på klinisk erfaring med lægemidlerne vurderer fagudvalget dog, at den kliniske effekt og bivirkningsprofilen for golimumab og infliximab er sammenlignelig med klinisk effekt og bivirkningsprofilerne for adalimumab, ustekinumab og vedolizumab. Fagudvalget finder derfor, at golimumab og infliximab kan anvendes til BMSL-erfarne patienter og til patienter med svigt af anden BSML.

#### **Overvej:**

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib kan anvendes til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Dog vægter fagudvalget, at tofacitinib har en mere alvorlig bivirkningsprofil end de øvrige lægemidler, idet lægemidlet er forbundet med øget risiko for blodpropper og venetromboser. Den kliniske effekt af tofacitinib vurderet ved systemisk steroidfri remission er sammenlignelig med effekten af lægemidlerne angivet under "Anvend". Andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med tofacitinib og ustekinumab, vurderes at være sammenlignelig. Ved behandling med tofacitinib opnår en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med adalimumab og vedolizumab. Andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, vurderes at være sammenlignelig med adalimumab og ustekinumab.

#### *Evidensens kvalitet*

Evidensens kvalitet er vurderet til at være meget lav.

#### *Andre overvejelser*

Fagudvalget har i deres vurdering af lægemidlerne lagt stor vægt på vedvarende effektiv behandling og få bivirkninger. Patienters præferencer vedrørende administrationsmåde, -interval og behandlingssted kan indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat. Dog påvirker disse forhold ikke ligestillingen af lægemidlerne.

## Øvrige forhold

### **Initiering af behandling**

BMSL-behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa, som ikke kan bringes i remission, som recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, eller som ikke kan holdes i remission med immunosuppressiv behandling, og hvor kirurgi ikke foretrækkes.



Endoskopisk vurdering (ileokoloskopi/sigmoideoskopi) anbefales mhp. at fastlægge sværhedsgrad af inflammation samt mulige komplikationer hos patienterne, som har svigt af konventionel behandling.

For patienter med andre autoimmune lidelser bør prioritering af lægemiddelvalg tage udgangspunkt i patientens samlede sygdomsbillede og de mulige lægemidlers effekt på disse.

### Skift

Generelle forhold vedrørende skift af BMSL-behandling:

- Hvis en given BMSL-behandling ikke giver effekt ved induktionsbehandling, bør overvejes ændring i behandling, skift til anden BMSL-behandling eller vurdering mhp. kirurgisk intervention.
- Ved primær svigt (dvs. manglende effekt af induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt (dvs. tab af effekt efter initielt behandlingsrespons) kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

For kronisk aktiv colitis ulcerosa gælder desuden følgende forhold:

- Ved komplet respons efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat behandling eller ophør med BMSL-behandling.
- Ved partiel respons beror beslutning om fortsat behandling på en samlet og individuel vurdering, der inkluderer effekt af tidligere behandling, sygdommens sværhedsgrad samt patientønske.
- Ved manglende respons eller forværring kan behandling med BMSL ophøre og skift til anden BMSL-behandling overvejes, og patienten må informeres om mulighed for operation.

### Seponering

Under vedligeholdelsesbehandling af kronisk aktiv colitis ulcerosa bør vurdering af behandlingseffekt foretages minimum hver 26./52. uge. Hvis sygdommen er i længerevarende remission, kan BMSL-behandling ophøre under fortsat monitorering af sygdomsaktiviteten. Langvarig klinisk/biomarkørmæssig remission samt eventuelt endoskopisk/histologisk fravær af inflammation synes at være en forudsætning for, at patienten kan forblive i remission uden behandling.

Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden BMSL-behandling. Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi kan tilbydes.

Patient-specifikke forhold kan indicere behandling i en længerevarende periode. Genoptagelse af anti-TNF-behandling efter en længere pause er ikke ledsaget af tab af effekt eller øget hyppighed af bivirkninger.



### **Interval- og dosisjustering**

Effekten af BMSL aftager hos ca. hver 3. patient, og det gælder især for BMSL-erfarne patienter. Systematisk litteraturreview af real-life data tyder på, at både øgning af dosis og nedsættelse af intervallet mellem doser har god klinisk effekt.

### **Monitorering af effekt og bivirkninger for de udvalgte lægemidler**

Effekt af behandling og bivirkninger vurderes som minimum hver 3. måned. STRIDE - kriterierne kan anvendes mhp. vurdering af effekt af behandling.

Det kombinerede (klinisk- og patientrapporterede) behandlingsmål er:

- Ophør af blod pr. rektum og normalisering af afføringsmønster – og endoskopisk remission ved endoskopi (sigmoideoskopi/koloskopi).

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører og biokemi.

Ved hver infusion/udlevering/injektion af et BMSL bør eventuelle bivirkninger registreres.

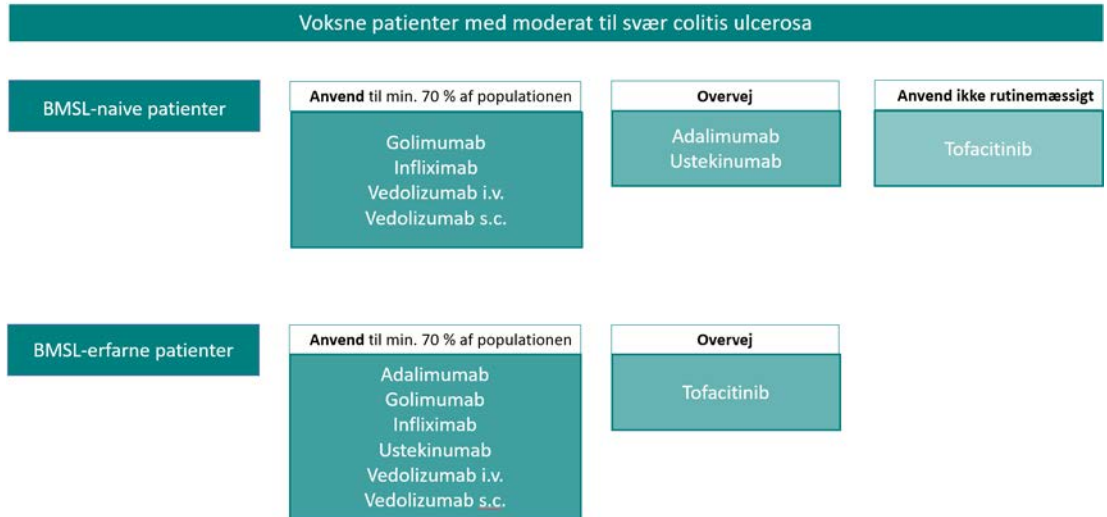
### **Terapeutisk drug monitorering (TDM)**

I den daglige klinik justeres dosis eller dosisinterval af BMSL ud fra effekt, dvs. klinisk, paraklinisk og billediagnostik inklusive endoskopier. I flere artikler er foreslået et "terapeutisk niveau" for flere af præparaterne, men hvorvidt dalværdien blot er en prognostisk parameter, eller om behandlingseffekten faktisk vil kunne forbedres ved en optimering af koncentrationen, er ikke afklaret. Proaktiv TDM kan derfor ikke anbefales uden for kliniske forsøg.

Måling af antidrug-antibody (ADA) kan for nærværende ikke anbefales anvendt til klinisk beslutningstagen.



## Behandlingsalgoritme



Lægemidlerne indenfor hver gruppe er angivet i alfabetisk rækkefølge. BMSL: Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler.

### Moderat til svær colitis ulcerosa hos børn og akut svær colitis ulcerosa

Medicinerådet har jf. protokollen ikke foretaget en evidensgennemgang af lægemidler, der er godkendt til behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa hos børn eller til behandling af akut svær colitis ulcerosa i denne behandlingsvejledning. Da Medicinerådet ikke har vurderet nye lægemidler til disse indikationer, har fagudvalget vurderet, at baggrundsnotatet fra RADS [1] fortsat er tidssvarende og gældende for disse indikationer.

Før børn med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa anbefaler Medicinerådet derfor infliximab 5 mg/kg i.v. i uge 0, 2 og 6 og herefter hver 8. uge.

For voksne med akut svær colitis ulcerosa anbefaler Medicinerådets ligeledes infliximab, se tabel 5 nedenfor.

**Tabel 5. Medicinerådets anbefaling af lægemidler til voksne patienter med akut svær colitis ulcerosa, som opfylder kriterierne for behandling.**

Lægemiddel		
Anvend til mindst 90 % af populationen*	Infliximab	Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med lægemidlet.



# Medicinrådets evidensgennemgang





# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>Formål med den systematiske litteraturgennemgang for colitis ulcerosa.....</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>18</b>
3.1	Colitis ulcerosa .....	18
3.2	Behandling af colitis ulcerosa .....	19
3.3	Lægemidlerne .....	20
<b>4.</b>	<b>Metoder .....</b>	<b>21</b>
4.1	Kliniske spørgsmål.....	22
4.2	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	22
4.2.1	Litteratursøgning .....	22
4.2.2	Udvælgelse af litteratur .....	23
4.3	Dataekstraktion.....	24
4.4	Databehandling og analyse .....	24
4.5	Narrative sammenligninger .....	26
4.6	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering .....	26
4.6.1	Øvrige forhold.....	27
<b>5.</b>	<b>Resultater.....</b>	<b>27</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydnende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-naive voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa? .....	27
5.1.1	Studie- og populationskarakteristika .....	27
5.1.2	Resultater per effektmål .....	28
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	48
5.1.4	Fra evidens til anbefaling .....	49
5.2	Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydnende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-erfarne voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa? .....	50
5.2.1	Studie- og populationskarakteristika .....	50
5.2.2	Resultater per effektmål .....	50
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	63
5.2.4	Fra evidens til anbefaling .....	64
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler .....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Øvrige forhold .....</b>	<b>66</b>



7.1	Initiering af behandling .....	66
7.2	Skift .....	67
7.3	Seponering .....	67
7.4	Interval- og dosisjustering .....	68
7.5	Monitorering af effekt og bivirkninger for de udvalgte lægemidler .....	68
7.6	Terapeutisk drug monitorering (TDM) .....	68
<b>8.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>69</b>
8.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	69
8.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	70
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>77</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>78</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>79</b>
12.1	Bilag 1: Kliniske spørgsmål .....	79
12.1.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	79
12.1.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	79
12.2	Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af studier .....	81
12.2.1	Søgestreng .....	81
12.2.2	PRISMA-flowdiagram .....	89
12.2.3	Inkluderede studier .....	90
12.3	Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika .....	94
12.4	Bilag 4: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1 .....	102
12.5	Bilag 5: Absolutte effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1 .....	105
12.6	Bilag 6: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2 .....	109
12.7	Bilag 7: Absolutte effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2 .....	110
12.8	Bilag 8: Hændelsesrater for alvorlige uønskede hændelser (SAEs) ....	113
12.9	Bilag 9: Data vedr. livskvalitet .....	117
12.9.1	Data vedr. livskvalitet for klinisk spørgsmål 1 (patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler) .....	117
12.9.2	Data vedr. livskvalitet for klinisk spørgsmål 2 (patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler) .....	123
12.10	Bilag 10: Evidensens kvalitet og GRADE .....	126
12.10.1	GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 1 .....	127
12.10.2	GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 2 .....	150





# 1. Begreber og forkortelser

<b>ACR:</b>	Forventet hændelsesrate ( <i>Assumed control rate</i> )
<b>ADA:</b>	<i>Antidrug-antibody</i>
<b>BMSL:</b>	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
<b>CRP:</b>	C-reaktivt protein
<b>DSGH:</b>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GRADE:</b>	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>I.v.:</b>	Intravenøs
<b>IA:</b>	Ikke angivet
<b>IBDQ:</b>	Instrument til vægtning af livskvalitet ( <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> )
<b>KI:</b>	Konfidensinterval
<b>LL:</b>	Nedre konfidensgrænse ( <i>Lower limit</i> )
<b>NMA:</b>	Netværksmetaanalyse
<b>PRO:</b>	Patientrapporterede effektmål ( <i>Patient-reported outcomes</i> )
<b>RADS:</b>	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>S.c.:</b>	Subkutan
<b>SCCAI:</b>	Instrument til vurdering af symptomer ( <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i> )
<b>TDM:</b>	Terapeutisk lægemiddelmonitorering ( <i>Therapeutic drug monitoring</i> )
<b>TNF:</b>	Tumor nekrosis factor
<b>UL:</b>	Øvre konfidensgrænse ( <i>Upper limit</i> )



## 2. Formål med den systematiske litteraturgennemgang for colitis ulcerosa

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for colitis ulcerosa. Litteraturgennemgangen tager udgangspunkt i de følgende fire effektmål:

- Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)
- Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)
- Bivirkninger
- Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Effektmålet livskvalitet kunne ikke vurderes.

Evidensen for de væsentligste kliniske effekter gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles.

## 3. Baggrund

### 3.1 Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en kronisk, inflammatorisk tarmsygdom karakteriseret ved konfluerende inflammation i ende-og tyktarmens slimhinde [2]. Inflammationen fører til sår dannelse i slimhinden og involverer altid endetarmen og oftest den nedre del af tyktarmen men kan involvere hele tyktarmen. De mest almindelige symptomer ved colitis ulcerosa er blodig og pusholdig diarré, mavesmerter (ofte i relation til afføring) og almen sygdomsfornemmelse [3,4]. Colitis ulcerosa kan også medføre symptomer i organer udenfor tarmen, i særdeleshed fra led, lever, øjne og hud (såkaldte ekstraintestinale manifestationer) og kan ledsages af komplikationer som knogleskørhed, nyresten og anæmi [5].

Colitis ulcerosa er en livsvarig sygdom med skiftende perioder af sygdomsaktivitet og remission (hvor sygdommen er i ro) [4]. Sygdommen betegnes som værende i remission ved ophør af symptomer og heling af slimhinden, påvist ved endoskopi [3].

Colitis ulcerosa debuterer hyppigst omkring 20-35-årsalderen men kan debutere i tidlig barnealder og hos ældre. Antallet af patienter med colitis ulcerosa i Danmark blev i 2013 anslået til 35.200, og incidensen var ca. 18,6 pr. 100.000 [2]. Incidensen i Danmark er let stigende og blandt de højeste i verden [2,6].



En eventuel aktivitet i sygdommen kan klassificeres som mild, moderat eller svær. I beskrivelsen af sygdommen er udbredelsen også af betydning [3,4]. Der anvendes forskellige indices til at beskrive sygdomsaktiviteten i forbindelse med klinisk kontrollerede undersøgelser, inkl. Mayo-score (baseret på symptomer og endoskopi) især til voksne og PUCAI (baseret alene på symptomer) til børn/unge [3,4].

## 3.2 Behandling af colitis ulcerosa

Der findes ikke lægemidler, som helbreder patienter med colitis ulcerosa. Førstevalgs medicinsk behandling ved colitis ulcerosa er 5-aminosalicylsyre, der anvendes både ved aktiv sygdom og som recidivprofylakse. Ved manglende effekt suppleres oftest med kortikosteroider og som vedligeholdelsesterapi med immunsuppressiv behandling (azathioprin eller 6-mercaptopurin). Ved manglende effekt af denne behandling ved aktiv sygdom, eller hvis sygdommen recidiverer trods immunsuppressiv behandling, og hvis kirurgi ikke er at foretrække, kan behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) iværksættes efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologis (DSGH) retningslinjer [7].

Målet med behandlingen af colitis ulcerosa er at behandle den akutte sygdom, dvs. inducere klinisk remission og dernæst at fastholde remission uden brug af kortikosteroider for dermed at forbedre patientens livskvalitet. Da langvarig behandling med kortikosteroider er forbundet med væsentlige bivirkninger, er det ligeledes et mål at mindske patienternes brug heraf.

Hvis sygdommen er i langvarig remission, kan man forsøge at ophøre behandling med BMSL, følge tilstanden og revurdere behov for at genoptage behandlingen [7]. Hos cirka en tredjedel af patienterne aftager effekten af behandlingen (sekundært tab af respons), og her kan dosis øges, eller intervallerne mellem behandling afkortes. Ved ophør af behandlingseffekt kan patienterne i 25-35 % af tilfældene opnå en effekt ved at skifte behandling til et andet BMSL. Ved manglende respons må behandlingen med et BMSL ophøre, og kirurgi kan anbefales [7].

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har i 2016 ligestillet de tre lægemidler golimumab, infliximab og vedolizumab som standardbehandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, mens behandling med adalimumab kan overvejes [8]. Sidenhen har Medicinrådet anbefalet yderligere to lægemidler, tofacitinib og ustekinumab som mulig standardbehandling til patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.

Der findes ingen præcise opgørelser over andelen af danske patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som er i behandling med et BMSL. På baggrund af data fra Region Nordjylland skønnes det på landsplan, at der er ca. 1.600 patienter i behandling, og at ca. 500 patienter pr. år starter ny behandling med et af de lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen. En undersøgelse af børn i perioden fra 1998-2008 viste, at ca. 17-19 % var i behandling med et TNF-hæmmende lægemiddel 5 år efter diagnosen [9].



### 3.3 Lægemidlerne

I Tabel 3.3-1 ses en oversigt over lægemidler, der er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa hos voksne, som har haft utilstrækkelig respons, mistet respons, var intolerante over for eller har kontraindikationer mod behandling med 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider, azathioprin eller 6-mercaptopurin.

**Tabel 3.3-1: Oversigt over lægemidler indiceret til moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.**

ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
L04AB04	Adalimumab	TNF $\alpha$ -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 40 mg hver 2. uge.
L04AB06	Golimumab	TNF $\alpha$ -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> S.c. 200 mg uge 0, 100 mg uge 2. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> 50 mg (< 80 kg); 100 mg ( $\geq$ 80 kg) hver 4. uge.
L04AB02	Infliximab	TNF $\alpha$ -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
L04AA29	Tofacitinib	Januskinase (JAK)-hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> En tablet a 10 mg to gange dagligt i 8 uger. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> En tablet a 5 mg to gange dagligt.
L04AC05	Ustekinumab	Interleukin 12/23-hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. uge 0, afhængig af legemsvægt: $\leq$ 55 kg: 260 mg 55-85 kg: 390 mg $\geq$ 85 kg: 520 mg. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.



ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
L04AA33	Vedolizumab	$\alpha_4\beta_7$ -integrinhæmmer	<b>Subkutan behandling:</b> <u>Induktionsdosis</u> I.v. 300 mg uge 0 og 2. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 108 mg uge 6 og herefter 108 mg hver 2. uge.  <b>Intravenøs behandling:</b> <u>Induktionsdosis</u> I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> I.v. 300 mg hver 8. uge.

Dosering af infliximab og ustekinumab er baseret på patientens vægt. Fagudvalget anslår, at patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa i gennemsnit vejer ca. 75 kg<sup>1</sup>.

## 4. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 23. oktober 2019.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen og fremgår af afsnit 4.1 og bilag 1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 4.2. Ekstraktion af data for de valgte effektmål af de undersøgte lægemidler er beskrevet i afsnit 4.3, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.4. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 5.1.3 og 5.2.3).

<sup>1</sup> Opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med colitis ulcerosa.



## 4.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til [protokollen](#).

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

1. Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-naive voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?
2. Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-erfarne voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?

En yderligere detaljering af de kliniske spørgsmål, herunder population, intervention, komparatorer og effektmål, kan ses i bilag 1.

## 4.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

### 4.2.1 Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [10]. For de kliniske spørgsmål er der udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange, kliniske retningslinjer og primærartikler. De anvendte søgestrengere fremgår af bilag 2. Søgningen var begrænset til sprogene; engelsk, dansk, svensk og norsk. Alle virksomheder, der markedsfører ét eller flere af de inkluderede lægemidler, har haft mulighed for at bidrage med litteratur.

#### *Retningslinjer*

Der blev ikke gennemført en systematisk søgning efter kliniske retningslinjer, idet fagudvalget vurderede, at der på søgetidspunktet ikke forelå opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrørte alle prædefinerede interventioner og effektmål.

#### *Systematiske litteraturgennemgange og primærartikler*

Litteratursøgningen blev foretaget den 9. december 2019 i følgende databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. Epub ahead of print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- EMBASE via Ovid
- Cochrane database of Systematic Reviews og CENTRAL via Cochrane Library

Søgningen af systematiske reviews blev i MEDLINE og EMBASE via Ovid afgrænset til år 2014 og frem. Søgestrengene kan ses i bilag 2.



#### *Øvrige forhold*

Der er ikke gennemført en systematisk søgning efter patientværdier og præferencer (afsnit 6), kriterier for initiering af behandling, monitorering af effekt og bivirkninger, kriterier for dosisreduktion og seponering eller kriterier for skift af behandling (afsnit 7).

#### **4.2.2 Udvalgelse af litteratur**

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt publikationer in- og ekskluderet på baggrund af fuldttekstscrening kan ses i bilag 2.

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Artikler til belysning af de kliniske spørgsmål blev læst på fuldtekstniveau af et medlem af fagudvalget og en person fra Medicinrådets sekretariat. Uenighed om inklusion blev afklaret ved tredjepart. Alle randomiserede, kontrollerede studier af intervention og komparator er inkluderet, såfremt de er gennemført i den protokollerede population, indeholdt minimum én direkte sammenligning mellem en intervention og en komparator eller sammenlignede minimum én intervention med placebo. Desuden skulle studierne rapportere på mindst ét af de præspecificerede effektmål. Alle inkluderede artikler blev gennemgået med særligt fokus på, hvorvidt der var en acceptabel overensstemmelse mellem karakteristika af studierne patientpopulationer versus de tilsvarende danske patientpopulationer. Litteratur indsendt af lægemiddelvirksomheder er gennemgået og krydstjekket med den systematiske litteratursøgning.

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtteksts niveau af to personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev besluttet af tredjepart.

Lægemiddelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

#### *Systematiske litteraturgennemgange*

Systematiske litteraturgennemgange er inkluderet, såfremt de rapporterer på voksne patienter med colitis ulcerosa, rapporterer mindst ét af de præspecificerede effektmål og inkluderer alle interventioner og komparatorer. Da de nyeste interventioner er godkendt af EMA i 2019, er alle litteraturgennemgange publiceret før år 2014 ekskluderet på baggrund af årstal.

Inklusionskriterierne var:

- Systematisk udførte metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier, som inkluderede alle interventioner og mindst ét relevant effektmål.



Eksklusionskriterierne var:

- Systematisk udførte metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier publiceret før år 2017
- Meta-analyser med poolede analyser, som inkluderede mindst én ikke-specificeret patientpopulation eller en intervention, som ikke indgår i denne behandlingsvejledning
- Litteraturgennemgange af narrativ karakter
- Meta-analyser rapporteret i form af abstracts, editorials, guidelines, mv.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt en liste med ekskluderede studier kan ses i bilag 2.

Da der ikke er nogen systematiske litteraturgennemgange, som indeholder alle interventioner, blev det besluttet at anvende primærartikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål.

### 4.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler er ekstraheret af tre personer fra Medicinrådets sekretariat. Ekstraktion af data er foretaget på baggrund af de præspecificerede effektmål, som kan ses i bilag 1.

Derudover er der ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise. Til vurdering af øvrige forhold vedr. kriterier for igangsætning af behandling, monitorering af effekt og bivirkninger, kriterier for dosisreduktion og seponering og kriterier for skift af behandling har fagudvalget inddraget kendt litteratur.

### 4.4 Databehandling og analyse

De inkluderede studier anvender forskellige designtyper, som i det følgende vil blive omtalt som enten treat-through eller re-randomiseret design. I studier med treat-through design modtager de forskellige behandlingsarme samme intervention gennem hele studiets forløb. Dette er i modsætning til studier med re-randomiseret design, hvor patienter re-randomiseres ift. klinisk respons efter induktionsbehandling. De statistiske analyser er derfor for langtidseffektmål, dvs. effektmål vurderet ved uge 52, foretaget særskilt ift. de inkluderede studiers design. Dette er med undtagelse af effektmålet alvorlige uønskede bivirkninger, hvor forskelle i studiedesign ikke er vurderet til at nødvendiggøre opdeltte analyser.

I de tilfælde, hvor de identificerede studier har givet et tilstrækkeligt datagrundlag, det vil sige, hvis de kunne indgå i et netværk bundet sammen af fælles komparatorer, og data i studierne er rapporteret tilstrækkeligt ens, er der udført netværksmetaanalyser.





Alle netværksmetaanalyser er gennemført med den frekventistiske metode baseret på grafteori (som beskrevet af Rücker [11]) og statistiksoftwaren R 3.5.1 [12] ved brug af pakken netmeta [13]. Alle netværksmetaanalyser er foretaget med random effects.

Behandlingerne bliver i analyserne rangeret i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på den estimerede P-score [14]. De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet. Konsistens mellem den direkte og indirekte evidens er vurderet ved hjælp af node-splitting-metoden [15]. Udover P-score-værdierne fra netværksmetaanalyserne inddrages også de relative og absolutte effektforskelle i vurderingen med henblik på at beskrive, hvor der er statistisk signifikante forskelle. I de tilfælde, hvor der er udført netværksmetaanalyser for både studier med treat-through og re-randomiseret design, så er rangeringen af lægemidlerne iht. P-score blevet sammenlignet på tværs af analyserne. Dette er sket ud fra antagelsen om, at de relative effektforskelle mellem lægemidlerne er ens på tværs af de forskellige designtyper. For hvert af de undersøgte effektmål har fagudvalget på baggrund af de inkluderede studier og antallet af hændelser i behandlingsarmene vurderet, hvorvidt det er forsvarligt at foretage en netværksmetaanalyse. For nogle af de undersøgte effektmål er der anvendt data fra studier, hvor der i behandlingsarmene er rapporteret få hændelser. Et lavt antal hændelser medfører en usikkerhed i analysen, som vil blive afspejlet i brede konfidensintervaller. I de tilfælde, hvor der er udført en netværksmetaanalyse, er der for at visualisere netværket udarbejdet en netværksgraf. I disse grafer angiver størrelsen på cirklerne antallet af inkluderede studier. Tykkelsen af stregerne er fastholdt i alle graferne og afspejler således ikke antallet af inkluderede patienter. I stedet er antallet af inkluderede patienter for hver sammenligning mellem to interventioner angivet i en mørk tekstboks.

I besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 er der udført netværksmetaanalyser for effektmålene klinisk remission efter induktionsbehandling; systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (vurderet ud fra studier med hhv. treat-through og re-randomiserede design); bivirkninger; mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vurderet ud fra studier med hhv. treat-through og re-randomiserede design) samt for livskvalitet målt ved ændring i IBDQ  $\geq 16$  point efter induktionsbehandling. Samlet set er der for klinisk spørgsmål 1 udført syv netværksmetaanalyser, som giver et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden. Alle netværksmetaanalyserne er baseret på en "random effects"-model.

Data for effektmålet livskvalitet, målt ved forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling; ændring i IBDQ  $\geq 16$  point, vedligeholdelsesbehandling samt IBDQ-score  $\geq 170$ , induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling, er for sparsomt til, at der kan udarbejdes en netværksmetaanalyse, og sammenligningen mellem lægemidlerne er her baseret på direkte sammenligninger.



I besvarelsen af klinisk spørgsmål 2 er der udført netværksmetaanalyser for effektmålene klinisk remission efter induktionsbehandling; systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (vurderet ud fra studier med re-randomiserede design) samt for mukosal healing ved vedligeholdelsesbehandling (vurderet ud fra studier med hhv. treat-through og re-randomiserede design). Samlet set er der for klinisk spørgsmål 2 udført fire netværksmetaanalyser, som giver et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden. Alle netværksmetaanalyserne er baseret på en 'random effects'-model.

Data for effektmålene systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (vurderet ud fra studier med treat-through design), bivirkninger samt livskvalitet, målt ved forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen efter induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling; ændring i IBDQ  $\geq 16$  point efter induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling samt IBDQ-score  $\geq 170$  efter induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling, er for sparsomt til, at der kan udarbejdes en netværksmetaanalyse, og sammenligningen mellem lægemidlerne er her baseret på direkte sammenligninger.

## 4.5 Narrative sammenligninger

For effektmål, hvor der ikke for alle de undersøgte interventioner er fundet data fra enten BMSL-naive eller -erfarne patientpopulationer, er de kvantitative analyser suppleret med narrative beskrivelser og sammenligning af tilgængeligt data for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter.

## 4.6 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Hvor det har været muligt, er der anvendt afrapporterede eller beregnede kvantitative resultater til at besvare de kliniske spørgsmål.

For de effektmål, hvor det har været muligt at gennemføre netværksmetaanalyser, er evidensens kvalitet vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). GRADE-metoden er anvendt på alle sammenligninger, hvor der var direkte evidens. Den indirekte evidens er vurderet ved at se på tværs af den direkte evidens, der danner den korteste forbindelse med mest mulig evidens mellem to behandlingsalternativer. Den samlede kvalitet for den indirekte evidens er da den laveste kvalitet på forbindelsen. Den samlede evidens kvalitet per sammenligning er vurderet ud fra den laveste evidens for de kritiske effektmål. For de effektmål, der er vurderet på baggrund af en narrativ (kvalitativ) sammenligning, er evidensens kvalitet ikke vurderet udover risiko for bias.



#### 4.6.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold i afsnit 7, herunder:

- Kriterier for initiering af behandling
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for dosisreduktion og seponering
- Monitorering af effekt.

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen.

## 5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-naive voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?

#### 5.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er i alt inkluderet 21 randomiserede kontrollerede studier og 22 artikler fra litteratursøgningen og de tilføjede referencer til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 (bilag 12.2.3). Desuden blev EMAs produktresuméer konsulteret ved beskrivelsen af kendte bivirkninger.

Studiekarakteristika for de inkluderede studier samt populationernes baselinekarakteristika fremgår af bilag 12.3. Studierne er publiceret fra 2003-2019 og inkluderer randomiserede kontrollerede, dobbeltblindede og enkeltblindede studier, som primært er fase 2- og 3-studier. Patientpopulationerne er overordnet sammenlignelige i de inkluderede studier og i overensstemmelse med den danske patientpopulation.



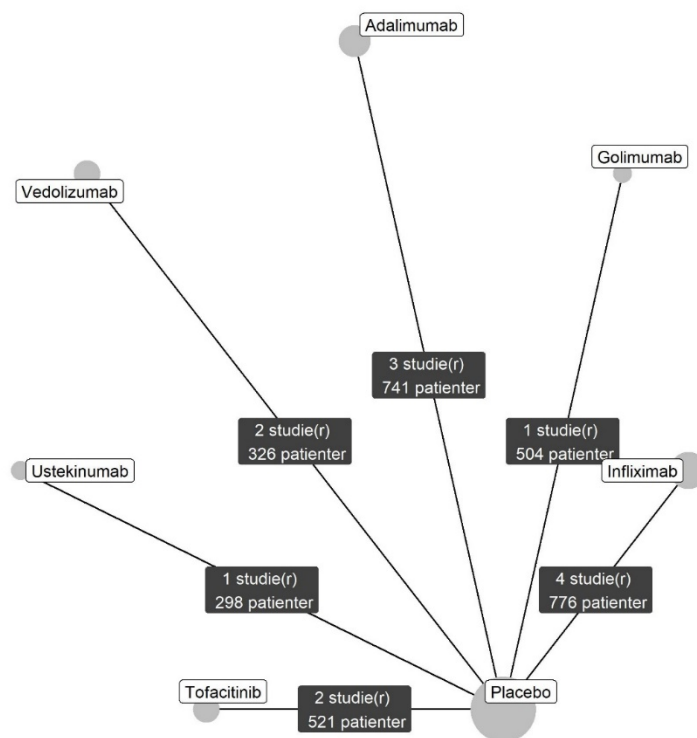
### 5.1.2 Resultater per effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

#### **Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Klinisk remission efter induktionsbehandlingen, i uge 6-8, er et kritisk effektmål, da tidlig remission er afgørende for patienter med colitis ulcerosa. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, der opnår total Mayo-score  $\leq 2$ , ingen subscore  $> 1$  og rektal blødning score = 0. Flere af de inkluderede studier har ikke medtaget rektal blødningsscore i deres definition af klinisk remission efter induktionsbehandling, og definitionen afviger derfor i flere tilfælde fra fagudvalgets definition, som angivet i protokollen for behandlingsvejledningen. Fagudvalget har dog vurderet, at de inkluderede studier er sammenlignelige og kan anvendes i vurderingen af effektmålet. Fagudvalget har vurderet, at data frem til uge 12 kan benyttes til vurdering af effektmålet. Effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 6-10 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-1.

Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-1. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-1 og bilag 5 Tabel 12.5-1.



**Figur 5.1-1: Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

**Tabel 5.1-1: Resultater fra netværksmetaanalyse for klinisk remission ved uge 6-8 hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Infliximab	2,80 [1,91; 4,09] (*)	0,79	19,0 [9,67; 32,7] (*)
Golimumab	2,79 [1,39; 5,58] (*)	0,76	18,9 [4,18; 48,5] (*)
Vedolizumab (i.v.)	2,52 [1,28; 4,98] (*)	0,69	16,1 [2,95; 42,1] (*)
Tofacitinib	1,89 [1,01; 3,53] (*)	0,46	9,39 [0,11; 26,7] (*)
Ustekinumab	1,85 [0,89; 3,84]	0,45	8,98 [-1,15; 30,0]
Adalimumab	1,62 [1,03; 2,56] (*)	0,33	6,56 [0,29; 16,5] (*)
Placebo	-	0,02	-

\* Den relative risiko eller absolutte forskel for interventionen er statistisk signifikant forskellig fra placebo.



I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo, med undtagelse af ustekinumab. Der ses ingen statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne. For alle lægemidlerne undtagen ustekinumab ses der desuden en statistisk signifikant absolut forskel mod placebo. Den absolutte forskel mellem infliximab, golimumab og vedolizumab (i.v.) og placebo overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, som defineret i protokollen. Der ses ingen statistisk signifikante absolutte forskelle lægemidlerne imellem.

Infliximab, golimumab og vedolizumab har derudover de højeste P-scores, og disse lægemidler er forbundet med størst andel af patienter, der opnår klinisk remission efter 6-8 uger.

Vurdering af effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Baseret på forskellene i de relative og absolutte effektforskelle mellem lægemidler og placebo samt rangeringen af lægemidlerne ud fra P-score-værdierne, vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne inddeles i to grupper ift. klinisk remission efter induktionsbehandling. Fagudvalget vægter, at den absolutte forskel mellem golimumab, infliximab og vedolizumab og placebo overstiger den mindste klinisk relevante forskel, og opdelingen af lægemidlerne understøttes af fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidlerne.

Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling. En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5.1-2.

**Tabel 5.1-2: Gruppering af lægemidler vurderet ved klinisk remission uge 6-8 hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Intervention
1	Golimumab
	Infliximab
	Vedolizumab (i.v.)
2	Adalimumab
	Tofacitinib
	Ustekinumab



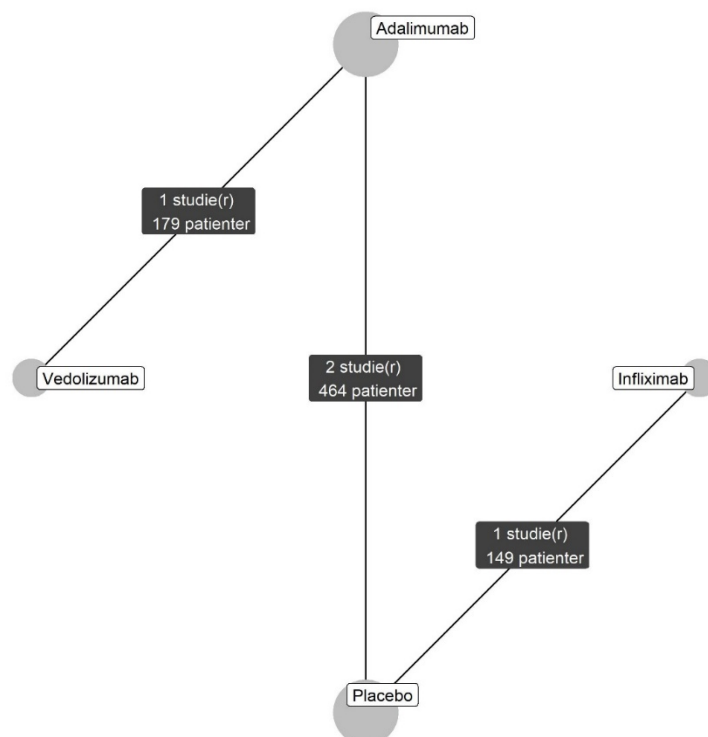
**Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (kritisk) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Systemisk steroidfri remission efter uge 52 er et kritisk effektmål, da langvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan være forbundet med væsentlige bivirkninger. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling og har en total Mayo-score  $\leq 2$ , ingen subscore  $> 1$  og blødning i endetarmen-score = 0 i uge 52.

Fagudvalget har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. Data er analyseret særskilt ift. de inkluderede studiers studiedesign (treat-through versus re-randomisering).

*Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

Effektmålet systemisk steroidfri remission er for studier med treat-through design analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52 og 54 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-2. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-3. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-2 og bilag 5 Tabel 12.5-2.



**Figur 5.1-2 Netværksgraf for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med treat-through design.**



**Tabel 5.1-3: Resultater fra netværksmetaanalyse for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med treat-through design**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Infliximab	2,90 [1,29; 6,53] (*)	0,84	11,7 [1,78; 34,2] (*)
Adalimumab	2,25 [1,10; 4,61] (*)	0,73	7,73 [0,62; 22,3] (*)
Vedolizumab (i.v.)	1,55 [0,60; 4,03]	0,37	3,38 [-2,50; 18,7]
Placebo	-	0,07	-

\* Den relative risiko eller absolutte forskel for interventionen er statistisk signifikant forskellig fra placebo

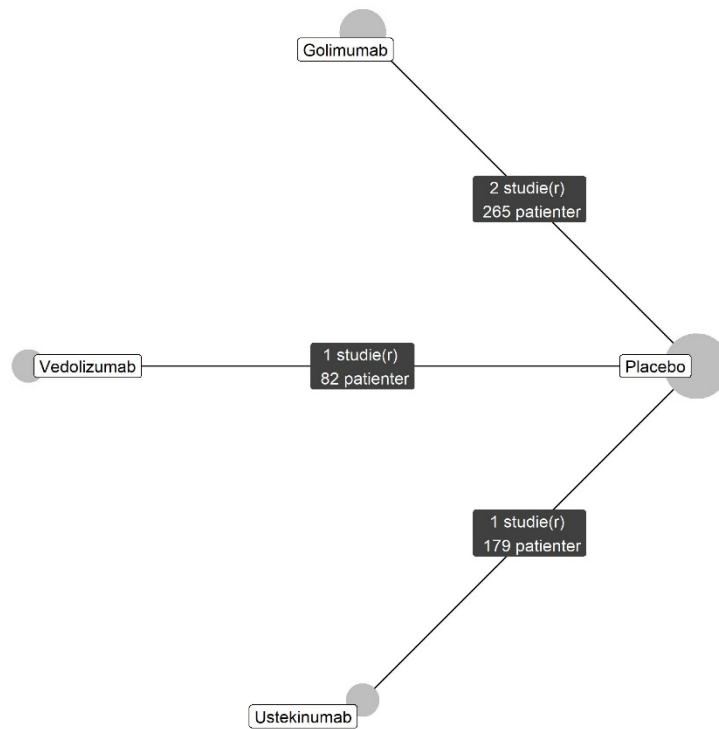
I resultaterne for netværksmetaanalysen ses ingen statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne. De relative effektforskelle mellem infliximab, adalimumab og placebo er statistisk signifikante, men kun den absolutte forskel mellem infliximab og placebo overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Infliximab har desuden den højeste P-score, hvilket indikerer, at infliximab er forbundet med størst andel af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission efter 52-54 uger.

I litteraturgennemgangen er der for ustekinumab, golimumab og tofacitinib ikke identificeret data for behandlingsnaive patienter i studier med treat-through design. Der er ligeledes ikke identificeret studier med et treat-through design, der rapporterer data for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter.

*Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling, hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

Effekt målet systemisk steroidfri remission er for studier med re-randomiseret design analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52 og 54 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-3. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-4. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-3 og bilag 5 Tabel 12.5-3.





Figur 5.1-3: Netværksgraf for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med re-randomiseret design.

Tabel 5.1-4: Resultater fra netværksmetaanalyse for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med re-randomiseret design.

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Golimumab	1,90 [0,94; 3,83]	0,72	17,6 [-1,19; 55,6]
Vedolizumab	1,93 [0,74; 5,02]	0,70	18,3 [-5,06; 78,9]
Ustekinumab	1,44 [0,72; 2,90]	0,48	8,66 [-5,58; 37,3]
Placebo	-	0,09	-

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses ingen statistisk signifikante relative eller absolutte forskelle mellem lægemidlerne, og ingen af lægemidlerne er statistisk signifikante ift. placebo. Ud fra P-score-værdierne er der ingen tydelig niveauforskel mellem lægemidlerne.



I litteraturgennemgangen er der for infliximab, adalimumab og tofacitinib ikke identificeret data for behandlingsnaive patienter i studier med re-randomiseret design. Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Da disse data er baserede på blandede patientpopulationer, kan de ikke indgå i netværksmetaanalysen, men fagudvalget har valgt at inddrage data i en narrativ sammenligning. Data er angivet i nedenstående Tabel 5.1-5.



**Table 5.1-5: Oversigt over systemisk steroidfri remission i inkluderede re-randomiserede studier, som rapporterer data for patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter med systemisk steroidfri remission, %	n/N	Andel patienter med systemisk steroidfri remission, %
GEMINI 1 [16]	NCT00783718	Vedolizumab (i.v.)	52	22/70	31,4*	10/72	13,9*
VISIBLE 1 [17]	NCT02611830	Vedolizumab (i.v.)	52	1A/21	28,6	1A/24	8,3
VISIBLE 1 [17]	NCT02611830	Vedolizumab (s.c.)	52	1A/45	28,9	1A/24	8,3
OCTAVE Sustain [18]	NCT01458574	Tofacitinib	52	28/101	27,7*	11/101	10,9*

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission, er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal. 1A: Ikke angivet.

For effektmålet systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling er der for tofacitinib og i.v. og s.c. vedolizumab fundet data for blandede populationer i studier med re-randomiserede designs. Andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission, er sammenlignelig mellem interventionerne. Den højeste andel af patienter, som opnår systemisk steroidfri remission, er rapporteret for i.v. vedolizumab i GEMINI 1-studiet (31,4 %) [16]. Den laveste andel af patienter, som opnår systemisk steroidfri remission, er rapporteret for tofacitinib i OCTAVE sustain-studiet (27,7 %) [18]. Baseret på de tilgængelige data for blandede populationer ses ingen klinisk relevante forskelle mellem interventionerne.



Vurdering af effektmålet systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Baseret på forskellene i de relative og absolutte effektforskelle mellem lægemidler og placebo samt rangeringen af lægemidlerne ud fra P-score-værdierne, vurderer fagudvalget samlet set, at interventionerne inddeles i to grupper ift. systemisk steroidfri remission ved uge 52-54. Fagudvalget vægter, at den relative forskel i effektforskelle mellem placebo og infliximab er statistisk signifikant, og den absolutte forskel mellem infliximab og placebo overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget finder, at selvom der for tofacitinib ikke er identificeret data for behandlingsnaive patienter, så ser effekten af tofacitinib ud til at være sammenlignelig med effekten af vedolizumab i en population bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Opdelingen af lægemidlerne understøttes endvidere af fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidlerne.

Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5.1-6.

**Tabel 5.1-6: Gruppering af lægemidler vurderet ved systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Intervention
1	Infliximab
2	Adalimumab
	Golimumab
	Tofacitinib
	Ustekinumab
	Vedolizumab

**Bivirkninger (kritisk) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

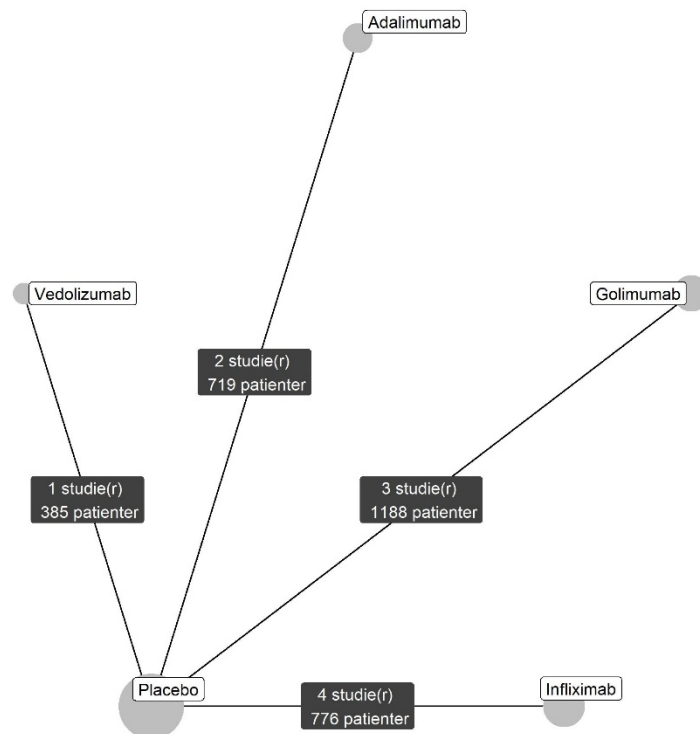
Bivirkninger er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres, da colitis ulcerosa er en livslang sygdom, hvor der ikke findes kurative lægemidler, og hvor kun kirurgi kan fjerne sygdommen. Effektmålet vurderes ud fra et kvantitativt mål, alvorlige uønskede hændelser og et kvalitativt mål, i form af en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne. Effektmålet alvorlige uønskede



hændelser er opgjort som andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser.

Alvorlige uønskede hændelser er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved længst mulig opfølgningstid. Opfølgningstiden spænder fra 8 til 52 uger. Det er antaget, at alvorlige uønskede hændelser fordeler sig jævnt over tid, og at der ikke er forskel mellem interventionerne, mht. hvornår de uønskede hændelser indtræffer. Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-4.

Netværksmetaanalysens P-score-værdier og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-7. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-4 og bilag 5 Tabel 12.5-4.



**Figur 5.1-4: Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

**Tabel 5.1-7: Resultater fra netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Vedolizumab	0,57 [0,22; 1,48]	0,76	-5,86 [-10,68; 6,55]
Infliximab	0,77 [0,47; 1,25]	0,57	-3,21 [-7,31; 3,50]



Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Golimumab	0,77 [0,40; 1,51]	0,54	-3,12 [-8,30; 7,00]
Adalimumab	0,88 [0,44; 1,75]	0,41	-1,67 [-7,68; 10,31]
Placebo	-	0,21	

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses ingen statistisk signifikante forskelle imellem lægemidlerne eller mellem lægemidlerne og placebo. Baseret på P-score-værdierne ses desuden ingen væsentlige niveauforskelle. Fagudvalget bemærker, at den relative risiko for alle fire lægemidler er  $< 1$ , og alle lægemidlerne ser dermed ud til effektivt at minimere forekomsten af alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo. Fagudvalget noterer dog, at der i de inkluderede studier er inkluderet studiearme for placebo, med få observerede events. Da placebo er den intervention, der binder netværksmetaanalysen sammen, medfører dette en større generel usikkerhed i resten af netværksmetaanalysen.

Traditionelt opfattes uønskede hændelser observeret under kliniske forsøg som et udtryk for bivirkninger af det aktive stof. Imidlertid er der i flere af de inddragne studier rapporteret flere uønskede hændelser blandt placebogruppen end blandt de aktivt behandlede. Det kan kun tolkes som udtryk for, at de uønskede hændelser i et vist ukendt omfang afspejler manifestationer af grundsygdommen. Fagudvalget finder det derfor vanskeligt ud fra data at skelne mellem lægemidlets effekt på manifestationer af colitis ulcerosa og alvorlige uønskede hændelser forårsaget af brug af selve lægemidlet.

Fagudvalget har valgt at inddrage hændelsesraterne for alvorlige uønskede hændelser i vurderingen af effektmålet. En oversigt over antal patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i de inkluderede studier samt beregnede hændelsesrater, kan ses i bilag 8. I litteraturgennemgangen er der for ustekinumab og tofacitinib ikke identificeret data for behandlingsnaive patienter. Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for alvorlige uønskede hændelser for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Da disse data er baserede på blandede patientpopulationer, kan de ikke indgå i netværksmetaanalysen, men fagudvalget har valgt også at inddrage hændelsesraterne for disse populationer i vurderingen. En samlet oversigt over antal patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i de inkluderede studier samt beregnede hændelsesrater, kan ses i bilag 8.

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser er der for alle interventionerne fundet data for enten BMSL-naive eller blandede populationer (bilag 8). Fagudvalget vurderer, at den rapporterede frekvens af alvorlige uønskede hændelser for interventionerne er sammenlignelig. Baseret på de tilgængelige data ser der derfor ikke ud til at være klinisk relevante forskelle mellem interventionerne, vurderet ud fra forekomsten af alvorlige uønskede hændelser.



### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Nedenstående kvalitative gennemgang er baseret på produktresuméerne for de seks lægemidler:

#### Anti-TNF-alfa antistoffer/anti-TNF-alfa-hæmmere (infliximab, adalimumab, golimumab)

De hyppigste bivirkninger for denne gruppe er øvre og nedre luftvejsinfektioner, hovedpine, muskuloskeletale smerter og hududslæt (eksematøse - psoriasislignende). De mere alvorlige bivirkninger er hepatitis B virus-reakivering, kongestivt hjertesvigt, alvorlige infektioner (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose) samt forskellige maligne sygdomme som leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle lymfom. Der er også set alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune bivirkninger som leukopeni, pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere demyeliniserende sygdom samt systemisk lupus erythematosus/lupus-lignende syndrom og Stevens-Johnson syndrom [19–21].

#### Anti-IL12p40/IL-23 antistof (ustekinumab)

De hyppigste rapporterede bivirkninger (> 5 %) i klinisk kontrollerede forsøg er øvre luftvejsinfektioner (især nasopharyngitis) og hovedpine. De mest alvorlige bivirkninger er alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, forsinkede hypersensitivitetsreaktioner og angioødem [22].

#### Anti-alfa4beta7 integrin antistof (vedolizumab)

De mest almindeligt forekommende bivirkninger er infektioner (f.eks. nasopharyngitis, infektion i de øvre luftveje, bronkitis, influenza og sinusitis) samt hovedpine, kvalme, feber, træthed, hoste og ledsmerter. Der er desuden rapporteret infusionsrelaterede reaktion (dyspnø, bronkospasme, urticaria, blussen, udslæt, kardiovaskulær påvirkning)[23] samt hos nogle hudproblemer med psoriasislignende udslæt.

#### Januskinase (JAK)-hæmmer (tofacitinib)

De mest almindelige bivirkninger under induktionsbehandling er hovedpine, øvre luftvejsinfektion (nasofaryngitis), kvalme og artralgi. Ved længevarende behandling er rapporteret alvorlige infektioner (herpes zoster, pneumoni, urinvejsinfektion, divertikulitis, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose).

For tofacitinib er der set en dosisafhængig risiko for alvorlig venøs tromboemboli (dyb venetrombose og lungeemboli) hos patienter med en eller flere risikofaktorer for venøs tromboemboli. Tofacitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for dyb venetrombose, med mindre der ikke findes anden velegnet behandling. Stigning i lipidparametre ses, hvorfor lipidparametre bør vurderes før og 8 uger efter behandlingsstart [24].

### **Generelt**

For alle BMSL anbefales forsigtighed ved kroniske eller tilbagevendende infektioner. Inden behandlingsstart screenes for tuberkulose samt andre mulige kroniske infektioner [25] – idet samme forholdsregler for screening bør anvendes før brug af ustekinumab og tofacitinib.



**Kutane bivirkninger** kan ses hos 20-30 % af patienter behandlet med anti-TNF-alfa antistoffer [26]. Disse kan være eksematøse, psoriasisforme eller infektiøse og er oftest milde og sjældnere svære. I de fleste tilfælde kan behandlingen fortsættes, men i de sværeste tilfælde må behandlingen stoppe [27].

**Infusionsreaktioner** kan ses efter intravenøs anvendelse af infliximab, vedolizumab og ustekinumab. Hyppigheden af disse reaktioner er mere veldokumenteret for infliximab, formentlig pga. af den længerevarende anvendelse. Risiko for infusionsreaktioner er højere ved genoptagelse af behandling end ved vedvarende behandling samt lavere ved infliximab kombineret med anden immunsuppressiv behandling.

Infusionsreaktioner kan opdeles i:

- A. Tidlige (0-24 timer):  
Akut mild/moderat reaktion (ikke immunmedieret) ses hos ca. 5 % af patienterne. Akut svær (anafylaktoid) reaktion forekommer sjældent (< 1 %) – men behandling skal afbrydes straks og kan ikke genoptages med samme lægemiddel.
- B. Sene (1-3 døgn):  
Sen reaktion med et serumsygdomslignende billede (hos 1-3 %).

**Injektionsreaktioner** kan ses ved subkutan anvendelse af adalimumab, ustekinumab og vedolizumab med lokal rødme, kløe, smerte og hævelse, men er kun meget sjældent udtryk for en allergisk reaktion. Alvorlige kutane infektioner kan forekomme hos op til 2 % [28–30]. Særlig opmærksomhed bør have til produkter indeholdende citrat, der generelt har højere hyppighed af smertefuld injektion [31–33].

Fagudvalget vurderer samlet set, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab er sammenlignelige.

På baggrund af anbefalinger fra EMA finder fagudvalget, at tofacitinib fortsat har en uafklaret bivirkningsprofil, og at anvendelsen af dette lægemiddel er forbundet med øget forekomst af tromboemboli og herpes zoster samt lipidstigning.

Vurdering af effektmålet bivirkninger hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)  
Fagudvalget vurderer, at interventionerne inddeles i to grupper ift. bivirkninger. Dette er baseret på rangeringen af lægemidlerne ifølge P-score-værdierne, den narrative fremstilling af frekvenserne for SAEs samt lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne.

Fagudvalget finder det vanskeligt at sammenligne frekvenserne for alvorlige uønskede hændelser, idet forekomsten af alvorlige uønskede hændelser afspejler både behandlingseffekt og komplikationer forbundet med selve sygdommen.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (i.v. og s.c.) er sammenlignelige. Fagudvalget vægter dog, at tofacitinib har en mere alvorlig bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige lægemidler, idet tofacitinib er forbundet med en øget risiko for blodpropper og venetromboser. En oversigt over grupperne kan ses i Tabel 5.1-8.





**Tabel 5.1-8: Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Golimumab
	Infliximab
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v.)
	Vedolizumab (s.c.)
2	Tofacitinib

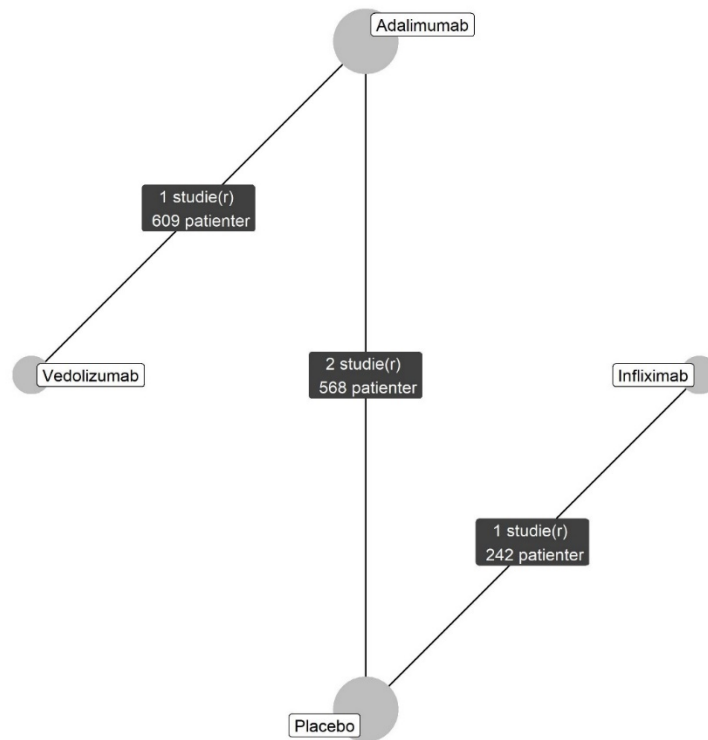
**Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (vigtig) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Mukosal heling er et vigtigt klinisk behandlingsmål, da det er indikator for behandlingseffekt og en prognostisk markør for langtidseffekt af behandlingen. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, der opnår en endoskopisk subscore  $\leq 1$  (subscoren indgår i den samlede Mayo-score).

Fagudvalget har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. Effektmålet mukosal heling er analyseret særskilt ift. de inkluderede studiers studiedesign (treat-through versus re-randomisering).

*Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

Effektmålet mukosal heling er for studier med treat-through design analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52-54 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-5. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-9. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-5 og bilag 5 Tabel 12.5-5.



Figur 5.1-5: Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med et treat-through design.

Tabel 5.1-9: Resultater fra netværksmetaanalyse for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med et treat-through design.

Alternativ	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Vedolizumab (i.v.)	2,49 [1,69; 3,66] (*)	0,83	27,1 [12,5; 48,5] (*)
Infliximab	2,50 [1,63; 3,83] (*)	0,81	27,3 [11,5; 51,4] (*)
Adalimumab	1,70 [1,24; 2,35] (*)	0,36	12,8 [4,29; 24,5] (*)
Placebo	-	0,0002	-

\* Den relative risiko eller absolutte effekt for interventionen er statistisk signifikant forskellig fra placebo

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante forskelle for de relative effektforskelle mellem vedolizumab og adalimumab, mens der ikke er statistisk signifikant forskel på de relative effektforskelle mellem infliximab og adalimumab. Baseret på P-score-værdierne ses der dog en niveauforskel mellem infliximab og adalimumab. Vurderet ud fra de absolutte effektforskelle ses en ~14 procentpoint forskel mellem vedolizumab og infliximab sammenholdt med adalimumab (bilag 5, Tabel 12.5-5). Den absolutte forskel overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10

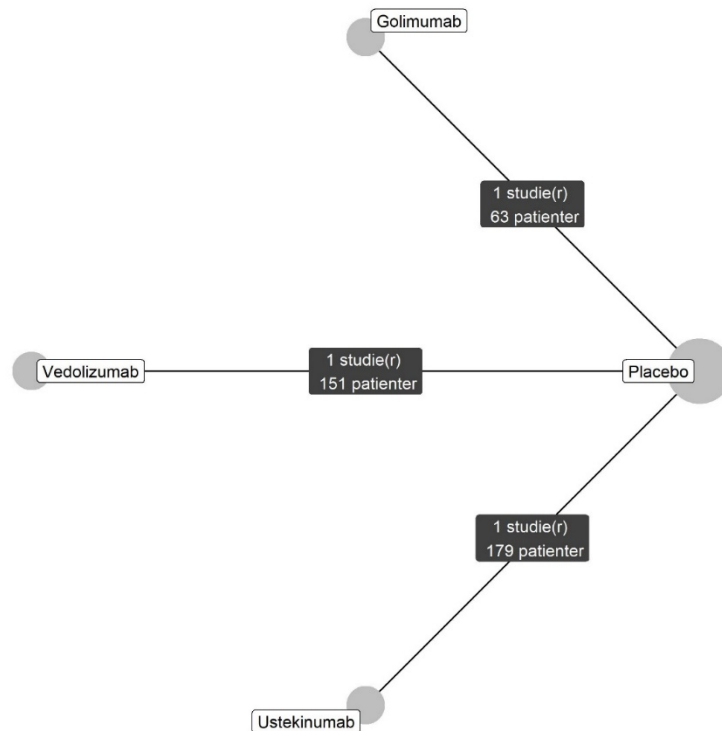


procentpoint, som defineret i protokollen. Dog er kun den absolutte forskel mellem vedolizumab og adalimumab statistisk signifikant (14,26 procentpoint (95 % KI: 5,5; 25,2)). Baseret på de meget ens punkttestimater for hhv. vedolizumab versus adalimumab og infliximab versus adalimumab vurderer fagudvalget dog, at der også er klinisk relevant forskel mellem infliximab og adalimumab, om end denne forskel ikke bliver statistisk signifikant i analyserne grundet brede konfidensintervaller.

I litteraturgennemgangen er der for golimumab, ustekinumab og tofacitinib ikke identificeret data for behandlingsnaive patienter i studier med treat-through design. Der er ligeledes ikke identificeret studier med et treat-through design, der rapporterer data for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter.

*Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

Overordnet set er effektmålet for studier med et re-randomiseret design analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52-54 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-6. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-10. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-6 og bilag 5 Tabel 12.5-6.



**Figur 5.1-6: Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med et re-randomiseret design.**

**Tabel 5.1-10: Resultater fra netværksmetaanalyse for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), baseret på studier med et re-randomiseret design.**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Golimumab	3,87 [1,66; 9,03] (*)	0,93	69,2 [15,9; 76,0] (*)
Vedolizumab (i.v.)	2,48 [1,61; 3,84] (*)	0,71	35,7 [14,6; 68,3] (*)
Ustekinumab	1,53 [1,09; 2,15] (*)	0,35	12,8 [2,18; 27,8] (*)
Placebo	-	0,003	-

\* Den relative risiko eller absolutte effekt for interventionen er statistisk signifikant forskellig fra placebo.

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante relative og absolutte effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo. Desuden ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem golimumab og ustekinumab, mens der ikke er statistisk signifikant forskel på de relative effektforskelle mellem vedolizumab og ustekinumab. Baseret på P-score-værdierne ses der en niveauforskel mellem vedolizumab og ustekinumab, hvor golimumab og vedolizumab er forbundet med den største andel af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Vurderet ud fra de



absolutte effektforskelle ses en ~56 procentpoint forskel mellem golimumab og ustekinumab (bilag 5 Tabel 12.5-6). Den absolutte forskel mellem golimumab og ustekinumab overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, som defineret i protokollen.

I litteraturgennemgangen er der for tofacitinib, infliximab og adalimumab ikke identificeret data for behandlingsnaive patienter i studier med et re-randomiseret design. Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Da disse data er baserede på blandede patientpopulationer, kan de ikke indgå i netværksmetaanalysen, men fagudvalget har valgt at inddrage data i en narrativ sammenligning. Data er angivet i nedenstående Tabel 5.1-11.



**Tabel 5.1-11: Oversigt over mukosal heling i inkluderede re-randomiserede studier, som rapporterer data for patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter med mukosal heling, %	n/N	Andel patienter med mukosal heling, %
GEMINI 1 [16]	NCT00783718	Vedolizumab (i.v.)	52	63/122	51,6*	25/126	19,8*
VISIBLE 1 [17]	NCT02611830	Vedolizumab (i.v.)	52	IA/54	53,7	IA/56	21,4
VISIBLE 1 [17]	NCT02611830	Vedolizumab (s.c.)	52	IA/106	56,6	IA/56	21,4
OCTAVE Sustain [18]	NCT01458574	Tofacitinib	52	74/198	37,4*	26/198	13,1*

\* Andelen af patienter, der opnår mukosal heling, er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal. IA: Ikke angivet.



For effektmålet mukosal healing, vedligeholdelsesbehandling er der for tofacitinib, i.v. og s.c. vedolizumab fundet data for blandede populationer i studier med re-randomiserede designs. Den højeste andel af patienter, som opnår mukosal healing er rapporteret for s.c. vedolizumab i VISIBLE 1-studiet (56,6 %) [17]. Den laveste andel af patienter, som opnår mukosal healing, er rapporteret for tofacitinib i OCTAVE Sustain-studiet (37,4 %) [18].

Vurdering af effektmålet mukosal healing ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Fagudvalget vurderer, at interventionerne inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår mukosal healing ved vedligeholdelsesbehandling. Denne inddeling er baseret på de relative og absolutte forskelle mellem lægemidlerne, rangeringen af lægemidlerne ifølge P-score-værdierne samt den narrative fremstilling af data for blandede populationer. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling.

Fagudvalget finder, at golimumab, infliximab og vedolizumab på baggrund af netværksmetaanalysen er forbundet med de største andele af patienter, der opnår mukosal healing ved vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget vægter, at forskellen mellem golimumab, infliximab og vedolizumab og de øvrige lægemidler (adalimumab og ustekinumab) er klinisk relevant. Selvom der for tofacitinib ikke er identificeret data for behandlingsnaive patienter, så ser effekten af tofacitinib ud til at være lavere end effekten af vedolizumab i en population bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter. En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5.1-12.

**Tabel 5.1-12: Gruppering af lægemidler vurderet ved mukosal healing ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Intervention
1	Golimumab
	Infliximab
	Vedolizumab (i.v.)
	Vedolizumab (s.c.)
2	Adalimumab
	Tofacitinib
	Ustekinumab



### **Livskvalitet (vigtig) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, idet patienternes livskvalitet påvirkes betragteligt ved moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. I protokollen havde fagudvalget ønsket data for livskvalitet opgjort med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget finder det dog også relevant at vurdere livskvalitet efter induktionsbehandling, dvs. ved 6-8 uger, og livskvalitetsdata ved denne opfølgningstid er derfor også medtaget i vurderingen. Fagudvalget har vurderet data for livskvalitet som rapporteret i de inkluderede studier. Fagudvalget finder dog, at det tilgængelige data er så fragmenteret og svært sammenligneligt, at det ikke kan anvendes til vurdering af effektmålet. Effektmålet livskvalitet kan derfor ikke vurderes. Det tilgængelige data er præsenteret i bilag 9.

#### **5.1.3 Evidensens kvalitet**

Evidensens kvalitet for sammenligningen af BMSL-lægemidlerne hos BMSL-naive patienter er overordnet vurderet til at være lav.

Til at evaluere evidensens kvalitet anvender Medicinrådet GRADE-metoden. GRADE beskriver tiltroen til effektestimaterne ud fra de fem domæner: risiko for bias, indirekthed, inkonsistens, unøjagtighed og andre overvejelser. Evidensens kvalitet sammenfattes ud fra de studier, som indgår i den samlede evidens for de enkelte effektmål. Evidensprofilerne og risiko for bias profiler fremgår af bilag 10.

#### *Risiko for bias*

Cochranes "*Risk of bias tool*" anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 10. Overordnet set er risiko for bias lav for de inkluderede studier. Fem studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet "*Randomization proces*", da beskrivelsen af randomiseringen i disse studier er mangelfuld. To studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet "*Missing outcome data*". Alle studier er blindede, og ingen studier rapporterer selektivt på effektmål.

#### *GRADE vurderinger*

Evidensgrundlaget er vurderet for hver direkte sammenligning jævnfør GRADE-retningslinjer.

Der er generelt sammenlignelighed i baselinekarakteristika på tværs af studierne og sammenlignelighed med den danske patientpopulation, som undersøges i det kliniske spørgsmål. Med en enkelt undtagelse (direkte sammenligning mellem golimumab og placebo) er der derfor ikke nedgraderet for indirekthed. I de tilfælde, hvor der kun er ét studie, er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens. For domænet unøjagtighed er der nedgraderet ét niveau, hvis konfidensintervallets bredde giver anledning til forskellige konklusioner (hvis konfidensintervallet overlapper 1). Er dette ikke tilfældet, er det beregnet, om studiet møder "*Optimal Information Size*", og der er nedgraderet ét niveau, hvis dette ikke er opfyldt.





Evidensens kvalitet for de parvise sammenligninger mellem lægemidlerne ligger i størrelsesordenen moderat – meget lav. Samlet set vurderes evidensens kvalitet at være lav.

#### 5.1.4 Fra evidens til anbefaling

Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på fire effektmål:

- Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)
- Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)
- Bivirkninger
- Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Effektmålet livskvalitet kunne ikke vurderes.

#### Anvend:

Fagudvalget vurderer, at infliximab, golimumab og vedolizumab (i.v. og s.c.) udgør de bedste behandlingsalternativer til BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Disse lægemidler kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.

Dette beror på, at der ved behandling med de tre lægemidler ses en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med placebo. Ved behandling med infliximab, golimumab og vedolizumab ses derudover en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med lægemidlerne angivet under "Overvej" og "Anvend ikke rutinemæssigt". Der ses en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission i vedligeholdelsesbehandling med infliximab sammenlignet med placebo. Andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission i vedligeholdelsesbehandling med golimumab og vedolizumab, vurderes at være lavere og sammenlignelig med lægemidlerne angivet under "Overvej". Andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med infliximab, golimumab og vedolizumab er lav, og bivirkningsprofilerne for disse lægemidler vurderes at være sammenlignelige.

#### Overvej:

Adalimumab og ustekinumab vurderes at være klinisk ligestillede behandlingsalternativer, og disse lægemidler kan betragtes som mulige andetvalg til BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Dette beror på, at behandling med de to lægemidler er forbundet med en lavere andel af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling samt mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med lægemidlerne angivet under "Anvend". Andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling med adalimumab og ustekinumab, vurderes at være sammenlignelig med lægemidlerne angivet under "Anvend". Andelen af patienter, der



oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med adalimumab og ustekinumab er lav, og bivirkningsprofilen for disse lægemidler vurderes at være sammenlignelige med lægemidlerne angivet under "Anvend".

**Anvend ikke rutinemæssigt:**

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt til behandling af BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.

Ud fra andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling samt systemisk steroidfri remission og mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, vurderes den kliniske effekt af tofacitinib at være sammenlignelig med lægemidlerne angivet under "Overvej".

Dog vurderer fagudvalget, at tofacitinib har en mere alvorlig bivirkningsprofil end lægemidlerne angivet under "Anvend" og "Overvej", idet tofacitinib er forbundet med øget risiko for blodpropper og venetromboser.

Evidensens kvalitet er vurderet til at være lav.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-erfarne voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?

### 5.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er i alt inkluderet 12 randomiserede kontrollerede studier og 12 artikler fra litteratursøgningen og de tilføjede referencer til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 (bilag 12.2.3). Desuden blev EMAs produktresuméer konsulteret ved beskrivelsen af kendte bivirkninger.

Studiekarakteristika for de inkluderede studier samt populationernes baselinekarakteristika fremgår af bilag 12.3. Studierne er publiceret fra 2003-2019 og inkluderer randomiserede kontrollerede, dobbeltblindede og enkeltblindede studier, som primært er fase 2- og 3-studier. Patientpopulationerne er overordnet sammenlignelige i de inkluderede studier og i overensstemmelse med den danske patientpopulation.

### 5.2.2 Resultater per effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

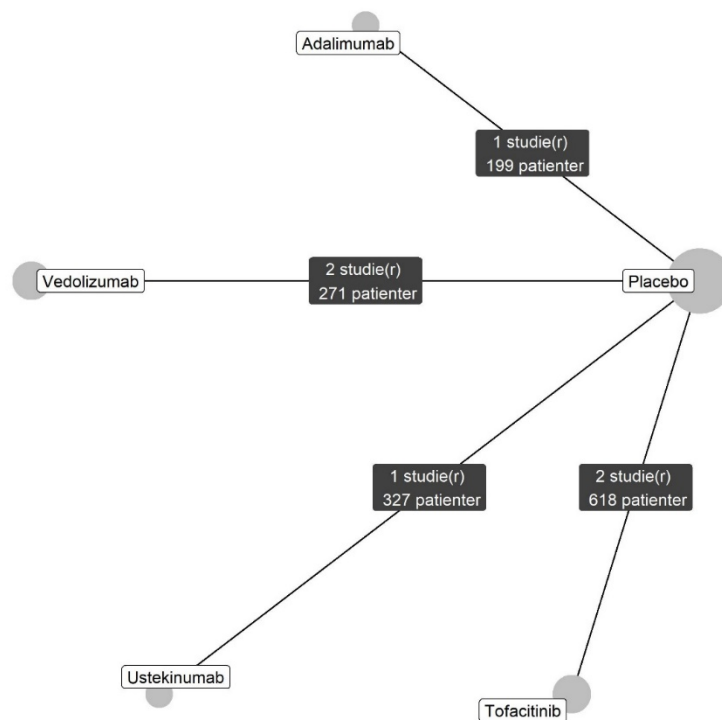


### Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 6-10 uger. Flere af de inkluderede studier har ikke medtaget rektal blødningsscore i deres definition af klinisk remission efter induktionsbehandling, og definitionen afviger derfor i flere tilfælde fra fagudvalgets definition, som angivet i protokollen for behandlingsvejledningen. Fagudvalget har dog vurderet, at de inkluderede studier er sammenlignelige og kan anvendes i vurderingen af effektmålet.

Netværket for data er illustreret i Figur 5.2-1. Netværksmetaanalysens P-score-værdier og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.2-1. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 6 Tabel 12.6-1 og bilag 7 Tabel 12.7-1.

For klinisk remission efter induktionsbehandling er der i Tabel 5.2-2 yderligere inkluderet data for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter, da der ikke for alle interventioner blev fundet data for behandlingserfarne patienter.



**Figur 5.2-1: Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).**



**Tabel 5.2-1: Resultater fra netværksmetaanalyse for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).**

Alternativ	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Ustekinumab	10,2 [2,43; 42,7] (*)	0,87	21,6 [3,36; 97,6] (*)
Tofacitinib	10,2 [2,05; 51,1] (*)	0,87	21,7 [2,47; 97,6] (*)
Vedolizumab	1,47 [0,59; 3,65]	0,35	1,10 [-0,97; 6,25]
Adalimumab	1,33 [0,51; 3,42]	0,30	0,77 [-1,15; 5,70]
Placebo	-	0,12	-

I behandlingsarmene for nogle af de inkluderede studier (særligt OCTAVE 1 og 2 med tofacitinib) rapporteres meget få hændelser i placeboarmen. Dette medfører en generel usikkerhed i analysen, som afspejles i brede konfidensintervaller. \* Den relative risiko eller absolutte forskel for interventionen er statistisk signifikant forskellig fra placebo.

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante forskelle på de relative effektforskelle mellem ustekinumab og tofacitinib og de to øvrige lægemidler, dvs. vedolizumab og adalimumab (bilag 6 Tabel 12.6-1). Forskellene mellem lægemidlerne ses også i de absolutte effektforskelle, hvor ustekinumab og tofacitinib viser ~20 procentpoint forskel sammenholdt med vedolizumab og adalimumab (bilag 7 Tabel 12.7-1). Disse forskelle overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, som defineret af fagudvalget i protokollen. Dette sammenholdt med P-score-værdierne i Tabel 5.2-1 indikerer, at ustekinumab og tofacitinib er de bedste alternativer, mens vedolizumab og adalimumab er de dårligste alternativer, vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling.

I litteraturgennemgangen er der for golimumab og infliximab ikke identificeret data for behandlingserfarne patienter. Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for klinisk remission efter induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Da disse data er baserede på blandede patientpopulationer, kan de ikke indgå i netværksmetaanalysen, men fagudvalget har valgt at inddrage data i en narrativ sammenligning. Data er angivet i nedenstående Tabel 5.2-2.



**Tabel 5.2-2: Oversigt over data for klinisk remission efter induktionsbehandling i patientpopulationer bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter i klinisk remission, %*	n/N	Andel patienter i klinisk remission, %*
GEMINI 1 [16]	NCT00783718	Vedolizumab	6	38/225	16,9	8/149	5,4
Sandborn 2012 [34]	NCT00787202	Tofacitinib	8	16/33	48,5	5/48	10,4
Probert 2003 [35]	NA	Infliximab	6	9/23	39,1	6/20	30,0

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår klinisk remission, er beregnet ud fra studierne rapporterede n-tal.

For effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling er der fundet data for blandede populationer for tre lægemidler. Den højeste andel af patienter, som opnår klinisk remission efter induktionsbehandling tofacitinib, er rapporteret af Sandborn et al. 2012 (48,5 %) [34]. I dette studie opnår 10,4 % af patienterne i behandling med placebo klinisk remission. Den laveste andel af patienter, som opnår klinisk remission, er rapporteret for vedolizumab i GEMINI 1-studiet (16,9 %) [16]. Til sammenligning opnår 5,4 % af patienterne i behandling med placebo klinisk remission.

#### Vurdering af effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Fagudvalget vurderer, at interventionerne inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Denne inddeling er baseret på de statistisk signifikante absolutte og relative effektforskelle mellem lægemidlerne, rangeringen af lægemidlerne ifølge P-score-værdierne samt den narrative fremstilling af data for blandede populationer. Fagudvalget vægter, at der er statistisk signifikante relative og klinisk relevante absolutte effektforskelle mellem tofacitinib og ustekinumab og de øvrige lægemidler, dvs. adalimumab og vedolizumab.

Fagudvalget finder, at data for infliximab er så sparsomt, at det ikke kan danne grundlag for en vurdering. For golimumab er der ikke fundet data vedr. klinisk remission efter induktionsbehandling for behandlingserfarne eller blandede populationer. Hverken infliximab eller golimumab kan derfor vurderes for dette effektmål.

Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling. En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5.2-3.



**Tabel 5.2-3: Gruppering af lægemidler vurderet ved klinisk remission uge 6-8 hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Intervention
1	Tofacitinib
	Ustekinumab
2	Adalimumab
	Vedolizumab (i.v.)

**Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (kritisk) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)**

Fagudvalget har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. Data er analyseret særskilt ift. de inkluderede studiers studiedesign (treat-through versus re-randomisering).

*Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

Effektmålet systemisk steroidfri remission er for studier med treat-through vurderet ud fra data fra de inkluderede studier ved 52 uger. I litteratursøgningen er der identificeret meget få studier, der rapporterer data for effektmålet. Derudover er der i behandlingsarmene i de inkluderede studier rapporteret et meget lavt antal hændelser. Fagudvalget vurderer derfor, at det ikke er meningsfuldt at foretage en sammenlignende analyse. Fagudvalget har i stedet baseret deres vurdering på en narrativ fremstilling af data. Data fra de inkluderede studier kan ses i Tabel 5.2-4.

**Tabel 5.2-4: Data vedr. systemisk steroidfri remission for patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), baseret på studier med treat-through design.**

Studienavn og reference	Opfølgningstid, uger	Intervention	Andel patienter, n/N	Andel patienter*, % [95 % KI]
VARSITY [36]	52	Adalimumab	6/27	22,2 [8,2; 42,3]
		Vedolizumab (i.v.)	1/24	4,2 [0,1; 21,1]
ULTRA 2 [37]	52	Adalimumab	5/40	12,5 [4,2; 26,8]
		Placebo	3/59	5,1 [1,1; 14,2]

\* Den procentvise andel og tilhørende konfidensinterval er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal. KI: Konfidensinterval.

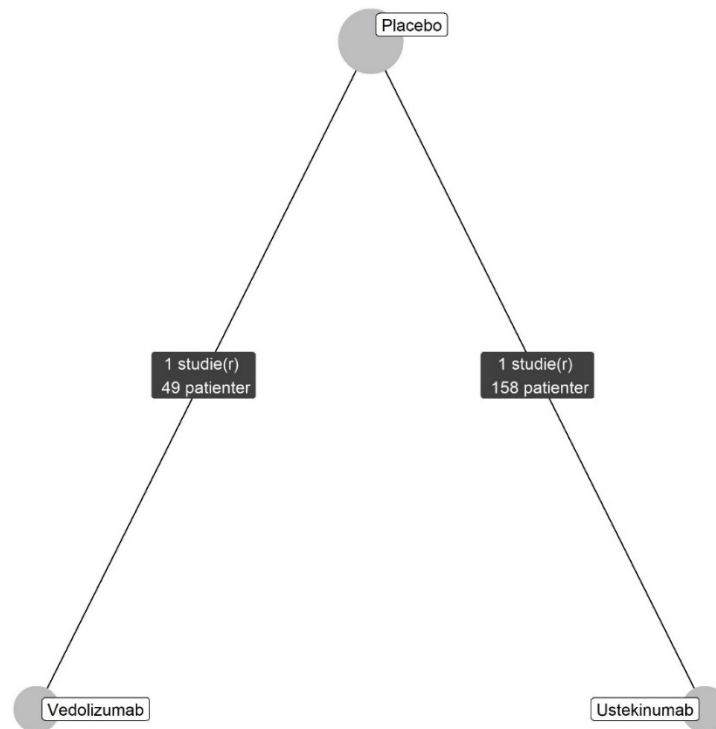


Fagudvalget vurderer, at der ud fra data rapporteret i treat-through-studier ikke kan påvises forskel mellem adalimumab, vedolizumab eller placebo mht. andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling.

I litteraturgennemgangen er der for ustekinumab, golimumab, tofacitinib og infliximab ikke identificeret data for behandlingserfarne patienter i studier med treat-through design. Der er ligeledes ikke identificeret studier med et treat-through design, der rapporterer data for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter.

*Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

Effekt målet systemisk steroidfri remission er for studier med re-randomiseret design analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.2-2. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.2-5. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 6 Tabel 12.6-2 og bilag 7 Tabel 12.7-2.



**Figur 5.2-2: Netværksgraf for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), baseret på studier med re-randomiseret design.**



**Tabel 5.2-5: Resultater fra netværksmetaanalyse for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), baseret på studier med re-randomiseret design.**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Vedolizumab (i.v.)	5,31 [0,69; 40,9]	0,91	43,6 [-3,15; 89,9]
Ustekinumab	1,44 [0,75; 2,74]	0,49	4,42 [-2,49; 17,6]
Placebo	-	0,09	-

I behandlingsarmene for nogle af de inkluderede studier (særligt GEMINI 1 for vedolizumab) rapporteres meget få hændelser i placeboarmen. Dette medfører en generel usikkerhed i analysen, som afspejles i brede konfidensintervaller.

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses ingen statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne, og ingen af lægemidlerne er statistisk signifikant forskellige fra placebo. I litteraturgennemgangen er der for infliximab, adalimumab, tofacitinib og golimumab ikke identificeret data for behandlingserfarne patienter i studier med re-randomiseret design. Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data er præsenteret i Tabel 5.1-5.

Vurdering af effektmålet systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan påvises betydende forskelle mellem lægemidlerne ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. Lægemidlerne grupperes derfor samlet, og fagudvalget finder, at lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling.

Fagudvalget finder, at selvom der for tofacitinib ikke er identificeret data for behandlingserfarne patienter, så ser effekten af tofacitinib ud til at være sammenlignelig med effekten af vedolizumab i en population bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter. For golimumab og infliximab er der ikke fundet data vedrørende systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling for behandlingserfarne eller blandede populationer, og disse lægemidler kan derfor ikke vurderes for dette effektmål. En oversigt over grupperingen af lægemidlerne kan ses i Tabel 5.2-6.





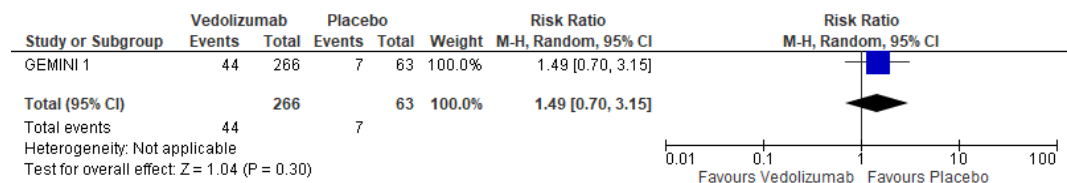
**Tabel 5.2-6: Gruppering af lægemidler vurderet ved systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge.**

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Tofacitinib
	Ustekinumab
	Vedolizumab

**Bivirkninger (kritisk) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)**

Bivirkninger er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres, da colitis ulcerosa er en livslang sygdom, hvor der ikke findes kurative lægemidler, og hvor kun kirurgi kan fjerne sygdommen. Effektmålet vurderes ud fra et kvantitativt mål, alvorlige uønskede hændelser og et kvalitativt mål, i form af en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne. Effektmålet alvorlige uønskede hændelser er opgjort som andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser.

Alvorlige uønskede hændelser er analyseret med en direkte sammenlignende analyse af data fra et enkelt inkluderet studie ved længst mulig opfølgningstid. Det er antaget, at alvorlige uønskede hændelser fordeler sig jævnt over tid, og at der ikke er forskel mellem interventionerne, mht. hvornår de uønskede hændelser indtræffer. Data er illustreret i Figur 5.2-3.



**Figur 5.2-3: Data for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).**

Den relative risiko for vedolizumab er ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.

Traditionelt opfattes uønskede hændelser observeret under kliniske forsøg som et udtryk for bivirkninger af det aktive stof. Imidlertid er der i flere af de inddragne studier rapporteret flere uønskede hændelser blandt placebogruppen end blandt de aktivt behandlede. Det kan kun tolkes som udtryk for, at de uønskede hændelser i et vist,



ukendt omfang afspejler manifestationer af grundsygdommen. Fagudvalget finder det derfor vanskeligt ud fra data at skelne mellem lægemidlets effekt på manifestationer af colitis ulcerosa og alvorlige uønskede hændelser forårsaget af brug af selve lægemidlet.

Fagudvalget har valgt at inddrage hændelsesraterne for alvorlige uønskede hændelser i vurderingen af effektmålet. En oversigt over antal patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i de inkluderede studier samt beregnede hændelsesrater, kan ses i bilag 8.

I litteraturgennemgangen er der for adalimumab, ustekinumab og tofacitinib ikke identificeret data for behandlingserfarne patienter. For disse lægemidler er der dog identificeret studier, der rapporterer data for alvorlige uønskede hændelser for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt også at inddrage hændelsesraterne for disse populationer i vurderingen. En samlet oversigt over antal patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i de inkluderede studier samt beregnede hændelsesrater, kan ses i bilag 8. For adalimumab, ustekinumab, tofacitinib og vedolizumab er der fundet publikationer, der rapporterer data vedr. alvorlige uønskede hændelser i enten behandlingserfarne eller blandede patientpopulationer. For disse lægemidler vurderer fagudvalget, at der på baggrund af de tilgængelige data ikke ser ud til at være klinisk relevante forskelle mellem interventionerne, vurderet ud fra forekomsten af alvorlige uønskede hændelser.

For golimumab og infliximab er der ikke fundet publikationer, som rapporterer alvorlige uønskede hændelser for hverken behandlingserfarne eller blandede patientpopulationer.

En kvalitativ gennemgang af bivirkninger, baseret på produktresuméerne for de seks lægemidler, kan ses i afsnit 5.1.2 (klinisk spørgsmål 1).

#### Vurdering af effektmålet bivirkninger hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Fagudvalget vurderer, at interventionerne inddeles i to grupper ift. bivirkninger. Dette er baseret på rangeringen af lægemidlerne ifølge P-score-værdierne, den narrative fremstilling af frekvenserne for SAEs samt lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne.

Fagudvalget finder det vanskeligt at sammenligne frekvenserne for alvorlige uønskede hændelser, idet forekomsten af alvorlige uønskede hændelser afspejler både behandlingseffekt og bivirkninger forbundet med selve sygdommen. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (i.v. og s.c.) er sammenlignelige. Fagudvalget vægter dog, at tofacitinib har en mere alvorlig bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige lægemidler, idet tofacitinib er forbundet med en øget risiko for blodpropper og venetromboser. En oversigt over grupperne kan ses i Tabel 5.2-7.



**Tabel 5.2-7: Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

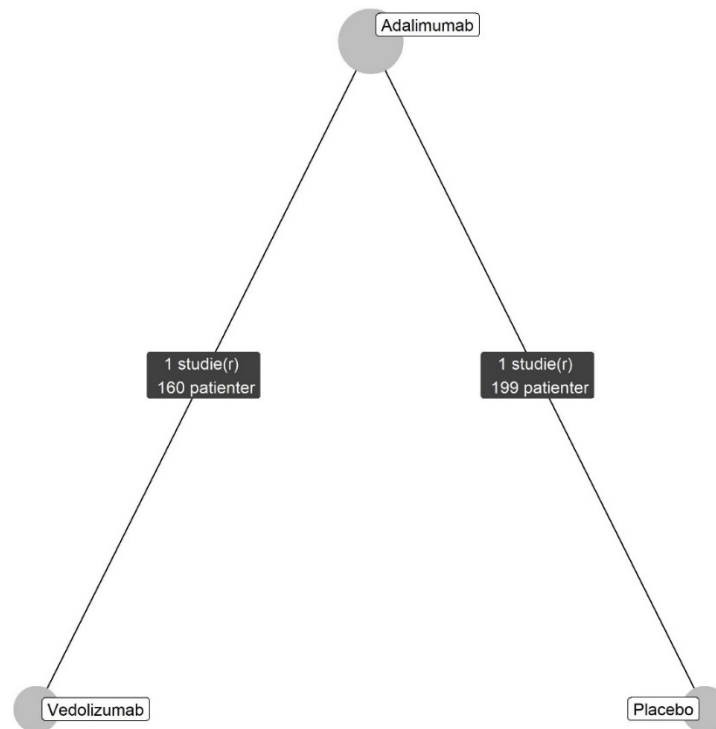
Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Golimumab
	Infliximab
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v.)
	Vedolizumab (s.c.)
	2

**Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (vigtig) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)**

Fagudvalget har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. Data er analyseret særskilt ift. de inkluderede studiers studiedesign (treat-through versus re-randomisering).

*Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

Effektmålet mukosal heling er for studier med treat-through design analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.2-4. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.2-8. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 6 Tabel 12.6-3 og bilag 7 Tabel 12.7-3.



Figur 5.2-4: Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), baseret på studier med et treat-through design.

Tabel 5.2-8: Resultater fra netværksmetaanalyse for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), baseret på studier med et treat-through design.

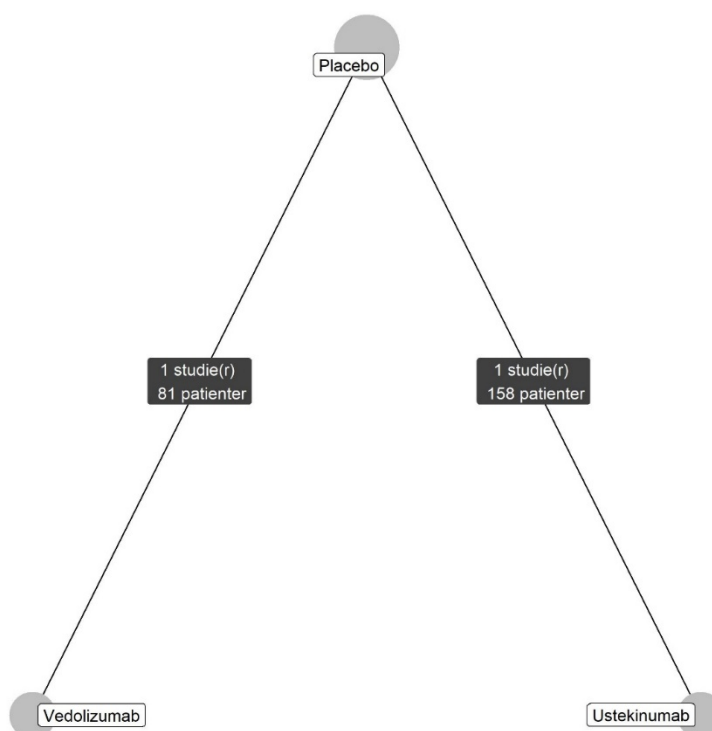
Alternativ	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Vedolizumab (i.v.)	1,96 [0,77; 4,99]	0,86	9,49 [-2,30; 39,5]
Adalimumab	1,55 [0,73; 3,27]	0,54	5,41 [-2,67; 22,5]
Placebo	-	0,10	-

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses ingen statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne, og ingen af lægemidlerne er statistisk signifikant forskellige fra placebo. I litteraturgennemgangen er der for tofacitinib, infliximab, ustekinumab og golimumab ikke identificeret data for behandlingserfarne patienter i studier med et treat-through design. Der er ligeledes ikke identificeret studier med et treat-through design, der rapporterer data for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter.



*Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

Effekt målet er for studier med et re-randomiseret design analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.2-5. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.2-9. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 6 Tabel 12-21 og bilag 7 Tabel 12-25.



**Figur 5.2-5: Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), baseret på studier med et re-randomiseret design.**

**Tabel 5.2-9: Resultater fra netværksmetaanalyse for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), baseret på studier med et re-randomiseret design.**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Vedolizumab (i.v.)	5,30 [1,69; 16,6] (*)	0,99	65,9 [10,6; 84,7] (*)
Ustekinumab	1,13 [0,65; 1,97]	0,34	2,01 [-5,36; 14,8]
Placebo	-	0,17	



I behandlingsarmene for nogle af de inkluderede studier (særligt GEMINI 1 for vedolizumab) rapporteres meget få hændelser i placeboarmen, hvilket medfører en generel usikkerhed i analysen. \* Den relative risiko eller absolutte forskel for interventionen er statistisk signifikant forskellig fra placebo.

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses en statistisk signifikant forskel mellem de relative effektforskelle for vedolizumab og placebo samt mellem vedolizumab og ustekinumab (RR: 4,69; 95 % KI: 1,32; 16,67) (bilag 6 Tabel 12.6-4). Baseret på P-score-værdierne ses der ligeledes en niveauforskelle mellem vedolizumab og ustekinumab. Vurderet ud fra de absolutte effektforskelle ses en ~64 procentpoint (95 % KI: 5,5; 82,7) forskel mellem vedolizumab og ustekinumab (bilag 7 Tabel 12.7-4). Denne forskel overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, om end konfidensintervallet er meget bredt. Fagudvalget bemærker, at idet ustekinumab er et mere nyligt lægemiddel ift. vedolizumab, kan forskelle i behandlingshistorikken for patienterne i de inkluderede studier påvirke resultatet for den sammenlignede analyse.

I litteraturgennemgangen er der for adalimumab, golimumab, ustekinumab og tofacitinib ikke identificeret data vedrørende mukosal heling for behandlingserfarne patienter i studier med et re-randomiseret design. Der er dog identificeret studier med et re-randomiseret design, der rapporterer data for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data er præsenteret i Tabel 5.1-11.

#### Vurdering af effektmålet mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Fagudvalget vurderer, at interventionerne inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Denne inddeling er baseret på de relative og absolutte forskelle mellem lægemidlerne, rangeringen af lægemidlerne ifølge P-score-værdierne samt den narrative fremstilling af data for blandede populationer. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling.

Fagudvalget finder, at vedolizumab på baggrund af resultaterne fra netværksmetaanalyserne er forbundet med den største andel af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget vægter, at der ses statistisk signifikant forskel mellem vedolizumab og placebo, og at forskellen mellem vedolizumab og ustekinumab er statistisk signifikant og klinisk relevant.

Fagudvalget finder, at selvom der for tofacitinib ikke er identificeret data for behandlingserfarne patienter, så ser effekten af tofacitinib ud til at være lavere end effekten af vedolizumab i en population bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter. For golimumab og infliximab er der ikke fundet data vedr. mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling for behandlingserfarne eller blandede populationer, og disse lægemidler kan derfor ikke vurderes for dette effektmål. En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5-22.



**Tabel 5.2-10: Gruppering af lægemidler vurderet ved mukosal heling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.**

Gruppe	Intervention
1	Vedolizumab (i.v.)
	Vedolizumab (s.c.)
2	Adalimumab
	Tofacitinib
	Ustekinumab

**Livskvalitet (vigtig) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)**

I protokollen havde fagudvalget ønsket data for livskvalitet opgjort med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget finder det dog også relevant at vurdere livskvalitet efter induktionsbehandling, dvs. ved 6-8 uger, og livskvalitetsdata ved denne opfølgningstid er derfor også medtaget i vurderingen.

Fagudvalget har vurderet data for livskvalitet som rapporteret i de inkluderede studier. Fagudvalget finder dog, at det tilgængelige data er så fragmenteret og svært sammenligneligt, at det ikke kan anvendes til vurdering af effektmålet. Effektmålet livskvalitet kan derfor ikke vurderes. Det tilgængelige data er præsenteret i bilag 9.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningen af BMSL-lægemidlerne hos BMSL-erfarne patienter er overordnet vurderet til at være meget lav.

Til at evaluere evidensens kvalitet anvender Medicinrådet GRADE-metoden. GRADE beskriver tiltroen til effektestimerne ud fra de fem domæner risiko for bias, indirekthed, inkonsistens, unøjagtighed og andre overvejelser. Evidensens kvalitet sammenfattes ud fra de studier, som indgår i den samlede evidens for de enkelte effektmål. Evidensprofilerne og risiko for bias-profiler fremgår af bilag 10.

#### *Risiko for bias*

Cochranes *“Risk of bias tool”* anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 10.

Overordnet set er risiko for bias lav for de inkluderede studier. Fem studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet *“Randomization proces”*, da beskrivelsen af randomiseringen i disse studier er mangelfuldt. To studier er vurderet til at have



moderat risiko for bias for domænet "Missing outcome data". Alle studier er blindede, og ingen studier rapporterer selektivt på effektmål.

#### *GRADE-vurderinger*

Evidensgrundlaget er vurderet for hver direkte sammenligning jævnfør GRADE-retningslinjer. Der er generelt sammenlignelighed i baselinekarakteristika på tværs af studierne og sammenlignelighed med den danske patientpopulation, som undersøges i det kliniske spørgsmål, og der er derfor ikke nedgraderet for indirekthed. I de tilfælde, hvor der kun er ét studie, er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens. For domænet unøjagtighed er der nedgraderet ét niveau, hvis konfidensintervallets bredde giver anledning til forskellige konklusioner (hvis konfidensintervallet overlapper 1). Er dette ikke tilfældet, er det beregnet, om studiet møder "Optimal Information Size", og der er nedgraderet ét niveau, hvis dette ikke er opfyldt.

Evidensens kvalitet for de parvise sammenligninger mellem lægemidlerne ligger i størrelsesordenen lav – meget lav. Samlet set vurderes evidensens kvalitet at være meget lav.

#### **5.2.4 Fra evidens til anbefaling**

Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på fire effektmål:

- Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)
- Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)
- Bivirkninger
- Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Effektmålet livskvalitet kunne ikke vurderes.

#### **Anvend:**

Fagudvalget vurderer, at adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab (i.v. og s.c.) og ustekinumab udgør de bedste behandlingsalternativer til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Disse kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.

Fagudvalget lægger vægt på, at der for adalimumab, ustekinumab og vedolizumab ses sammenlignelig klinisk effekt vurderet ift. systemisk steroidfri remission, og bivirkningsprofilerne for disse lægemidler vurderes at være sammenlignelige. Ved behandling med ustekinumab ses en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med adalimumab og vedolizumab. Derudover ses der ved behandling med vedolizumab en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med ustekinumab.





For golimumab og infliximab er der i litteraturgennemgangen kun fundet studier for patienter, der har modtaget anden behandling end TNF-alfa (ikke-biologiske lægemidler). Baseret på klinisk erfaring med lægemidlerne vurderer fagudvalget dog, at den kliniske effekt og bivirkningsprofilen for golimumab og infliximab er sammenlignelig med klinisk effekt og bivirkningsprofilerne for adalimumab, ustekinumab og vedolizumab. Fagudvalget finder derfor, at golimumab og infliximab kan anvendes til BMSL-erfarne patienter og til patienter med svigt af anden BSML.

#### **Overvej:**

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib kan anvendes til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Dog vægter fagudvalget, at tofacitinib har en mere alvorlig bivirkningsprofil end de øvrige lægemidler, idet lægemidlet er forbundet med øget risiko for blodpropper og venetromboser. Den kliniske effekt af tofacitinib vurderet ved systemisk steroidfri remission er sammenlignelig med effekten af lægemidlerne angivet under "Anvend". Andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med tofacitinib og ustekinumab vurderes at være sammenlignelig. Ved behandling med tofacitinib opnår en statistisk signifikant og klinisk relevant større andel af patienter klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med adalimumab og vedolizumab. Andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, vurderes at være sammenlignelig med adalimumab og ustekinumab.

Evidensens kvalitet er vurderet til at være meget lav.

## 6. Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler

I litteraturen, der er udvalgt på baggrund af de kliniske spørgsmål, er der ikke identificeret studier, som beskriver patientværdier og præferencer.

Fagudvalget bemærker:

- At beslutningsgrundlaget for valg af behandling baseres på randomiserede kontrollerede undersøgelser med relevante effektmål i relevante patientpopulationer. Dog savnes flere "head to head"-sammenligninger.
- At de klinisk kontrollerede undersøgelser generelt randomiserer en stor patientpopulation, men dette opnås ved selektiv inklusion i et meget stort antal centre. For at kunne nå frem til randomisering skal patienterne, der deltager i disse forsøg, derfor kunne have en vedvarende og betydelig og ikke mindst stabil sygdomsaktivitet. Populationen er derfor selekteret med vægt på kronisk moderat sygdomsaktivitet og er ikke nødvendigvis repræsentativ for den reelle population af patienter med moderat til svær colitis ulcerosa inkl. nydiagnosticerede patienter og patienter med akut opblussen.



- At der kan være specifikke patientforhold (tidligere sygdom, andre sygdomme), der kan være af betydning for valg af BMSL-behandling.
- At effekten af behandling med BMSL kan være afhængig af anden immunosuppressiv behandling - hvilket også kan tages med i overvejelserne omkring valg af BMSL.
- At patienters præferencer vedrørende administrationsmåde, -interval og behandlingssted kan indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat. For patienter med colitis ulcerosa er der lagt vægt på opnåelse af klinisk remission (uge 6-8), systemisk steroidfri remission (uge 52) og mukosal heling (uge 52).

Colitis Crohn Foreningen lægger vægt på at:

- Der ved skift af lægemiddel lægges vægt på, at den samlede gavnlige effekt skal være større end byrden af bivirkninger.
- Patienten bør inddrages i behandlingsvalget, specielt når det vedrører lægemidler med intravenøs- i forhold til subkutan administration.

Fagudvalget har i vurderingen af de kliniske spørgsmål vægtet høj klinisk effekt og få bivirkninger. Fagudvalget finder, at overvejelser vedr. administrationsform, -interval eller behandlingssted ikke alene påvirker ligestillingsgrundlaget.

## 7. Øvrige forhold

### 7.1 Initiering af behandling

BMSL-behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa, som ikke kan bringes i remission, eller som recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, eller som ikke kan holdes i remission med immunosuppressiv behandling (azathioprin og 6-mercaptopurin), og hvor kirurgi ikke foretrækkes.

Endoskopisk vurdering (ileokoloskopi/sigmoideoskopi) anbefales mhp. at fastlægge sværhedsgrad af inflammation samt mulige komplikationer hos patienterne, som har svigt af konventionel behandling.

For patienter med andre autoimmune lidelser inkl. reumatologiske lidelser bør prioritering af lægemiddelvalg tage udgangspunkt i patientens samlede sygdomsbillede og de mulige lægemidlers effekt på disse.

Ved valg af s.c. formulering skal evt. lokalreaktion (pga. bærerstof) indgå i kriterierne for valg mellem biosimilære lægemidler.



## 7.2 Skift

Generelle forhold vedrørende skift af BMSL-behandling:

- Hvis en given BMSL-behandling ikke opnår effekt ved induktionsbehandling (sædvanligvis fra 8 til 16 uger), bør overvejes ændring i behandling (dosisændring eller kortere behandlingsinterval mellem infusioner/injektioner), skift til anden BMSL-behandling eller vurdering mhp. kirurgisk intervention.
- Ved primær svigt (manglende effekt af induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

For kronisk aktiv colitis ulcerosa gælder desuden følgende forhold:

- Ved komplet respons efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat behandling eller ophør med BMSL-behandling.
- Ved partiel respons beror beslutning om fortsat behandling på en samlet og individuel vurdering, der inkluderer effekt af tidligere behandling, sygdommens sværhedsgrad samt patientønske.
- Ved manglende respons eller forværring kan behandling med BMSL ophøre og skift til anden BMSL-behandling overvejes, og patienten må informeres om mulighed for operation.

## 7.3 Seponering

Under vedligeholdelsesbehandling af kronisk aktiv colitis ulcerosa bør vurdering af behandlingseffekt foretages minimum hver 26./52. uge (på baggrund af klinisk tilstand, klinisk indeks og biokemiske markører). Hvis sygdommen er i længerevarende remission, kan BMSL-behandling ophøre under fortsat monitorering af sygdomsaktiviteten, begyndende efter 8-12 uger. Ud fra publicerede kontrollerede kliniske studier findes ikke evidens for, hvor længe patienten bør være i remission, før der skal gøres forsøg på behandlingsophør. Dog synes langvarig klinisk/biomarkørmæssig remission samt eventuelt endoskopisk/ histologisk fravær af inflammation at være en forudsætning for, at patienten kan være i vedvarende remission uden behandling.

Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden BMSL-behandling. Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi kan tilbydes.

Patientspecifikke forhold kan indicere behandling i en længerevarende periode (dette gælder særligt for børn). Generelt har det vist sig, at genoptagelse af anti-TNF-behandling efter en længere pause ikke er ledsaget af tab af effekt eller øget hyppighed af bivirkninger [38,39]. Genoptagelse af BMSL-behandling medfører klinisk remission hos mere end 90 % af patienterne [40].



## 7.4 Interval- og dosisjustering

Omkring hver 3. patient får i behandlingsforløbet aftagende effekt af BMSL-behandling, og det gælder især for BMSL-erfarne patienter. Der findes ingen randomiserede undersøgelser vedrørende effekten af en dosisøgning, men systematiske litteraturreviews af real-life data og observationelle studier tyder på, at både øgning af mg pr. gang samt nedsættelse af intervallet mellem doser har god klinisk effekt [41,42].

## 7.5 Monitorering af effekt og bivirkninger for de udvalgte lægemidler

Effekt af behandling og bivirkninger vurderes som minimum hver 3. måned. STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease)-kriterierne [43] kan anvendes mhp. vurdering af effekt af behandling. STRIDE-kriterierne inkluderer patient-reported outcomes (PRO) og endoskopiske fund, hvor biomarkører kan anvendes som supplement til vurdering af outcome.

Det kombinerede (klinisk og patientrapporterede) behandlingsmål er:

- Ophør af blod pr. rektum og normalisering af afføringsmønster – og endoskopisk remission ved endoskopi (sigmoideoskopi/koloskopi) [43].

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (Mayo/ Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)) og biokemi (C-reaktivt protein (CRP)/fæces-calprotectin).

For voksne gælder, at SCCAI ved colitis ulcerosa indikerer: remission < 5, let-moderat aktivitet 5-9 og svær aktivitet > 9.

Ved hver infusion/udlevering/injektion af et BMSL bør eventuelle bivirkninger registreres.

## 7.6 Terapeutisk drug monitorering (TDM)

I den daglige klinik justeres dosis eller dosisinterval af BMSL ud fra effekt, dvs. klinik, paraklinik og billeddiagnostik inklusive endoskopier. Flere retrospektive undersøgelser samt post-hoc undersøgelser af behandlingsstudier med infliximab, adalimumab, vedolizumab, og ustekinumab har vist en positiv korrelation mellem opnåelse af klinisk effekt og serumkoncentrationer af BMSL målt umiddelbart før næste dosis (dalværdien). På baggrund af dette er der i artikler foreslået et "terapeutisk niveau" for flere af præparaterne, men hvorvidt dalværdien blot er en prognostisk parameter, eller om behandlingseffekten faktisk vil kunne forbedres ved en optimering af koncentrationen, er ikke afklaret [44]. To forsøg med optimering af dalværdien af infliximab hos patienter med IBD (både patienter med Crohn's sygdom og colitis ulcerosa) viste ingen klinisk effekt af en sådan optimering på steroid-fri remission [45,46]. En ikke-blindet, randomiseret, pædiatrisk undersøgelse af optimering af adalimumabdosis, på baggrund af dalværdier (proaktiv justering) hos patienter med Crohn's sygdom, viste en signifikant



positiv effekt på steroidfri klinisk remission [47]. Resultaterne er således ikke entydige, og proaktiv TDM kan derfor ikke anbefales uden for kliniske forsøg.

Tilstedeværelse af antistof mod BMSL (*antidrug-antibody*, ADA) kan øge risiko for tab af effekt [48] og for infusionsreaktioner [49]. Tilstedeværelse og koncentrationen kan dog variere fra måling til måling hos den enkelte patient, og måling af ADA kan for nærværende ikke anbefales anvendt til klinisk beslutningstagen.

## 8. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

### 8.1 Klinisk spørgsmål 1

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne golimumab, infliximab, vedolizumab i.v. og vedolizumab s.c. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer mod en specifik behandling, tidligere bivirkninger, samtidig steroidbehandling, graviditet osv. Fagudvalget vurderer, at denne gruppe højest udgør 30 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 70 % af patienterne. Der er desuden ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne adalimumab og ustekinumab, og disse lægemidler er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen.

Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 75 kg<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at ca. 2100 patienter er kandidater til BMSL-behandling om året i Danmark<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 500 nye colitis ulcerosa patienter, der opstartes i behandling med BMSL-behandling om året i Danmark<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at ca. en tredjedel af nyopstartede patienter vil opleve aftagende effekt af behandling. Dette nødvendiggør intensivering af behandling eller skift af BMSL. Fagudvalget har intet skøn over antallet af patienter, der årligt ophører med behandling.

Fagudvalget forventer, at antallet af patienter, der modtager BMSL-behandling, vil stige langsomt over de kommende år, idet behandlingen påbegyndes tidligere i sygdomsforløbet, og mange patienter fortsætter behandlingen langvarigt.

For alle lægemidler med enten s.c. eller i.v. doseringsform anvendes der ved manglende effekt eller faldende respons intervalforkortelse og dosisøgning, og dosis følger dermed ændringerne i sygdomsbilledet. Dosisreduktion anvendes sjældent.

---

<sup>2</sup> Opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med colitis ulcerosa.



Perioden for sammenligningen er for alle lægemidlerne fastlagt til 78 ugers (18 måneders) behandling inkl. induktionsperiode. Tidsperioden er valgt, da denne periode omfatter omkostninger forbundet med både induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling. Behandlingen forventes at være livslang.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 8.1-1 nedenfor.

**Tabel 8.1-1: Klinisk sammenligningsgrundlag for klinisk spørgsmål 1.**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Adalimumab s.c.	160 mg s.c. x 1 i uge 0, 80 mg s.c. x 1 i uge 2, herefter 40 mg s.c. x 1 hver 2. uge.	43 stk. penne/sprøjter
Golimumab s.c. Legemsvægt < 80 kg	200 mg s.c. x 1 i uge 0, 100 mg s.c. x 1 i uge 2 og 50 mg i uge 6. Herefter 50 mg s.c. x 1 hver 4. uge.	3 stk. 100 mg penne/sprøjter 18 stk. 50 mg penne/sprøjter
Infliximab Legemsvægt 75 kg	375 mg i.v. x 1 uge 0, 2 og 6, herefter 375 mg i.v. x 1 hver 8. uge.	41,25 stk. 100 mg hætteglas
Ustekinumab Legemsvægt: 55-85 kg	390 mg i.v. x 1 i uge 0. Herefter 90 mg s.c. x 1 i uge 8 og herefter hver 12. uge.	3 stk. 130 mg hætteglas 5,8 stk. 90 mg penne/sprøjter
Vedolizumab (i.v.)	300 mg i.v. x 1 i uge 0, 2 og 6, herefter 300 mg i.v. x 1 hver 8. uge.	11 stk. 300 mg hætteglas
Vedolizumab (s.c.)	300 mg i.v. x 1 i uge 0 og 2, herefter 108 mg s.c. x 1 i uge 6 og herefter hver 2. uge.	2 stk. 300 mg hætteglas 36 stk. 108 mg penne/sprøjter

Sammenligningsperioden er for alle lægemidler 78 uger (18 måneder). Gennemsnitsvægt for en patient er 75 kg.

Fagudvalget vurderer, at omkostningerne forbundet med brug af lægemidlerne er forskellige. Der vil derfor blive udarbejdet en omkostningsanalyse og herefter en lægemiddelrekommandation. Den kommende lægemiddelrekommandation vil kun være gældende for nye patienter, og patienter, der allerede er i behandling med BMSL, skal således ikke skifte behandling.

## 8.2 Klinisk spørgsmål 2

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab, vedolizumab i.v. og vedolizumab s.c. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer, tidligere bivirkninger,



samtidig steroidbehandling, graviditet osv. Fagudvalget vurderer, at denne gruppe højest udgør 30 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 70 % af patienterne.

Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 75 kg<sup>3</sup>. Fagudvalget vurderer, at mindst 2100 patienter er i BMSL-behandling om året i Danmark<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at der er mindst 300 BMSL-erfarne patienter, der opstartes i behandling med BMSL-behandling om året i Danmark. Fagudvalget vurderer, at en betragtelig del af de erfarne patienter vil skifte behandling over tid, men det præcise antal kan ikke vurderes. Fagudvalget har intet skøn over antallet af patienter, der årligt ophører med behandling. Fagudvalget forventer, at antallet af patienter, der modtager BMSL-behandling, vil stige langsomt over de kommende år, idet behandlingen påbegyndes tidligere i sygdomsforløbet, og mange patienter fortsætter behandlingen langvarigt. For alle lægemidler med enten s.c. eller i.v. doseringsform anvendes der ved manglende effekt eller faldende respons intervalforkortelse og dosisøgning, og dosis følger dermed ændringerne i sygdomsbilledet. Dosisreduktion anvendes sjældent.

Perioden for sammenligningen er for alle lægemidlerne fastlagt til 78 ugers (18 måneders) behandling inkl. induktionsperiode. Tidsperioden er valgt, da denne periode omfatter omkostninger forbundet med både induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling. Behandlingen forventes at være livslang.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 8.2-1 nedenfor.

**Tabel 8.2-1: Klinisk sammenligningsgrundlag for klinisk spørgsmål 2.**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Adalimumab s.c.	160 mg s.c. x 1 i uge 0, 80 mg s.c. x 1 i uge 2, herefter 40 mg s.c. x 1 hver 2. uge.	43 stk. penne/sprøjter
Golimumab s.c. Legemsvægt <80 kg	200 mg s.c. x 1 i uge 0, 100 mg s.c. x 1 i uge 2 og 50 mg i uge 6. Herefter 50 mg s.c. x 1 hver 4. uge.	3 stk. 100 mg penne/sprøjter 18 stk. 50 mg penne/sprøjter
Infliximab Legemsvægt 75 kg	375 mg i.v. x 1 uge 0, 2 og 6, herefter 375 mg i.v. x 1 hver 8. uge.	41,25 stk. 100 mg hætteglas
Ustekinumab Legemsvægt: 55-85 kg	390 mg i.v. x 1 i uge 0. Herefter 90 mg s.c. x 1 i uge 8 og herefter hver 12. uge.	3 stk. 130 mg hætteglas 5,8 stk. 90 mg penne/sprøjter
Vedolizumab (i.v.)	300 mg i.v. x 1 i uge 0, 2 og 6, herefter 300 mg i.v. x 1 hver 8. uge.	11 stk. 300 mg hætteglas

<sup>3</sup> Opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med colitis ulcerosa.



Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Vedolizumab (s.c.)	300 mg i.v. x 1 i uge 0 og 2, herefter 108 mg s.c. x 1 i uge 6 og herefter hver 2. uge.	2 stk. 300 mg hætteglas 36 stk. 108 mg penne/sprøjter

Sammenligningsperioden er for alle lægemidler 78 uger (18 måneder). Gennemsnitsvægt for en patient er 75 kg.

Fagudvalget vurderer, at omkostningerne forbundet med brug af lægemidlerne er forskellige. Der vil derfor blive udarbejdet en omkostningsanalyse og herefter en lægemiddelrekommandation. Den kommende lægemiddelrekommandation vil kun være gældende for nye patienter, og patienter, der allerede er i behandling med BMSL, skal således ikke skifte behandling.





## 9. Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2017.
2. Lophaven SN, Lyng E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):961–72.
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413.
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–70.
5. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):300–5.
6. Mertz B, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Ascanius B, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995–2011) and Crohn's disease (1995–2012) — Based on nationwide Danish registry data. *J Crohn's Colitis.* 2014;(May):1274–80.
7. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-Iassen I, et al. Guideline biologisk behandling. 2013;1–13.
8. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2016.
9. Larsen MD, Qvist N, Nielsen J, Kjeldsen J, Nielsen RG, Nørgård BM. Use of Anti-TNF $\alpha$  Agents and Time to First-time Surgery in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(6):650–6.
10. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1.
11. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods.* 2012;3(4):312–24.
12. R Core Team. A language and environment for statistical computing. [internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.r-project.org/>
13. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. R package version 1.1-0. [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://cran.r-project.org/package=netmeta>
14. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15:58.
15. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med.* 2010;29(7–8):932–44.
16. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699–710.
17. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):562–572.e12.
18. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723–36.
19. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - infliximab. 2019.



20. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - adalimumab. 2020.
21. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - golimumab. 2020.
22. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - ustekinumab. 2020.
23. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - vedolizumab. 2020.
24. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - tofacitinib. 2020.
25. Belard E, Bryld LE, Dahlerup JF, Gerstoft J, Kjeldsen J, Nordgaard-Lassen I, et al. Retningslinjer for screening , profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa. 2014.
26. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs , Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):771–87.
27. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut*. 2009;58(8):1033–9.
28. Rahier JF, Buche S, Biroulet LP, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe Skin Lesions Cause Patients With Inflammatory Bowel Disease to Discontinue Anti – Tumor Necrosis Factor Therapy. *YJCGH*. 2020;8(12):1048–55.
29. J SW, Christopher G, Long-Long G, A BM, Jewel J, Cynthia G, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn’s disease. Haas T, Kaser A, Vogelsang H, Brown S, Florin T, PG G, et al., red. [Comment *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012 Dec;9(12)690; PMID 23147667 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147667]][Comment *Gastroenterol* 2013 Apr;144(4)846-8; PMID 23462132 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462132]]. 2012;367(16):1519–28.
30. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The Incidence and Management of Infusion Reactions to Infliximab : A Large Center Experience. 2003;98(6).
31. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(2):218–21.
32. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019;36(11):2986–96.
33. Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12).
34. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367(7):616–24.
35. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52(7):998–1002.
36. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215–26.
37. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D’Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257–265.e3.
38. Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, et al. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn’s disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *J Crohn’s Colitis*. 2013;7(10):820–6.
39. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of Anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4773–8.
40. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Papp M, et al. Predictors of



- relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(12):1394–8.
41. Gemayel NC, Rizzello E, Atanasov P, Wirth D, Gemayel NC, Rizzello E, et al. Dose escalation and switching of biologics in ulcerative colitis : a systematic literature review in real-world evidence. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):1911–23.
  42. Einarson TR, Bereza BG, Ying Lee X, Lelli F. Dose escalation of biologics in Crohn’s disease: critical review of observational studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(8):1433–49.
  43. Peyrin-Biroulet L. Defining Severity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;11(7):474–6.
  44. Vermeire S, Dreesen E, Papamichael K, Dubinsky MC. How, When, and for Whom Should We Perform Therapeutic Drug Monitoring? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1291–9.
  45. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Comperolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320–1329.e3.
  46. D’Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343–1351.e1.
  47. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn’s Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985–996.e2.
  48. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40–7.
  49. O’Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to Infliximab and Risk of Infusion Reactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Metaanalysis. 2014;20(1):1–6.
  50. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2019;14(2):1–17.
  51. Panés J, Su C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: Analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):1–10.
  52. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780–7.
  53. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96–109.e1.
  54. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *J Gastroenterol*. 2017;52(10):1101–11.
  55. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85–95.
  56. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3



- Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):145–56.
57. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462–76.
  58. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):794–802.
  59. Feagan BG, Patel H, Colombel J-F, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264–75.
  60. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:229–39.
  61. Jiang X, Cui H, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. 2015;49(7):582–8.
  62. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis — results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):241–51.
  63. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O’Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201–14.
  64. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):283–94.



# 10. Sammensætning af fagudvalg

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Forvaltningslovens § 3, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Jan Fallingborg <i>Ledende overlæge, dr.med.</i>	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup <i>Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck <i>Overlæge, dr.med., lektor</i>	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen <i>Ledende overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård <i>Cand.pharm., farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Anne Vibeke Wewer <i>Overlæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden
Teitur Vágadal <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Anders Pærregaard <i>Overlæge, dr.med.</i>	Inviteret af formanden



### Sammensætning af fagudvalg

Charlotte Nielsen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

## 11. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	11. juni 2021	I tabel 8.1-1 og tabel 8.2-1 er de samlede mængder for golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (s.c.) ændret, så de fremgår korrekt.  I afsnit 8.1 og 8.2 er det præciseret, at Medicinrådet vil udarbejde en omkostningsanalyse.
1.0	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet



# 12. Bilag

## 12.1 Bilag 1: Kliniske spørgsmål

Problemstillingerne er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

De kliniske spørgsmål er opdelt på patienter med colitis ulcerosa, som er BMSL-behandlingsnaive og patienter, som er BMSL-behandlingserfarne, da denne opdeling er afgørende for valg af behandling.

### 12.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-naive voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?

#### **Population**

Voksne ( $\geq 18$  år) BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling (jf. afsnit 3.2).

#### **Intervention** (dosering i henhold til Tabel 3.3-1)

Tofacitinib  
Vedolizumab  
Infliximab  
Adalimumab  
Golimumab  
Ustekinumab

#### **Komparator**

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

#### **Effektmål**

De præspecificerede effektmål fremgår af Tabel 12.1-1.

### 12.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af BMSL-erfarne voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?

#### **Population**

Voksne ( $\geq 18$  år) BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling (jf. afsnit 3.2).



### Intervention (dosering i henhold til Tabel 3.3-1)

Tofacitinib  
Vedolizumab  
Infliximab  
Adalimumab  
Golimumab  
Ustekinumab

### Komparator

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

### Effektmål

De præspecificerede effektmål fremgår af Tabel 12.1-1.

**Tabel 12.1-1 Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed og måleenhed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.**

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Kritisk	Andel patienter med total Mayo-score $\leq 2$ , ingen subscore $> 1$ og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Systemisk steroidfri remission vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Kritisk	Andel patienter, der ikke er i systemisk steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo-score $\leq 2$ , ingen subscore $> 1$ og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Bivirkninger*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser  Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	5 procentpoint
Mukosal heling vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Vigtig	Andel patienter med endoskopisk subscore $\leq 1$	10 procentpoint
Livskvalitet*	Vigtig	Andel patienter, der opnår score $\geq 170$ på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)  Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	10 procentpoint  16 point

\* For disse effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.





## 12.2 Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af studier

### 12.2.1 Søgestreng

Tabel 12.2-1: Søgestreng fra databaserne Embase og Ovid MEDLINE(R)

#	Søgetermer	Resultater
1	Colitis, Ulcerative/ use medall	33617
2	((ulcerative or ulcerous or ulcerosa or mucosal) adj1 colitis).ti,ab. use medall	37183
3	ulcerative proctitis.ti,ab. use medall	241
4	((left-side* or extensive or gravis) adj1 colitis).ti,ab. use medall	569
5	(proctocolitis or proctosigmoiditis or rectocolitis or rectosigmoiditis).ti,ab. use medall	1374
6	or/1-5	46826
7	Adalimumab/ use medall	5016
8	(adalimumab or Humira* or Amjevita* or Amgevita* or Cyltezo* or Halimatoz* or Hyrimoz* or Imraldi* or Solymbic* or Trudexa*).ti,ab. use medall	6369
9	((D2E7 adj1 antibod*) or abp 501 or abp501).ti,ab. use medall	26
10	Infliximab/ use medall	9863
11	(infliximab or Remicade* or Inflectra* or Remsima* or Flixabi* or Ixifi* or Renflexis* or Zessly*).ti,ab. use medall	11608
12	("pf 06438179" or pf 6438179 or pf06438179 or pf6438179 or CT-P13).ti,ab. use medall	204
13	Ustekinumab/ use medall	919
14	(ustekinumab or Stelara* or Stellara* or Sterrara* or Suterara*).ti,ab. use medall	1694
15	(CNTO 1275 or CNTO1275).ti,ab. use medall	16
16	vedolizumab.nm. use medall	402
17	(vedolizumab or Entyvio* or Kynteles*).ti,ab. use medall	720



#	Søgetermer	Resultater
18	(MLN02 or "MLN 02" or LDP02 or "LDP 02" or MLN0002 or "MLN 0002" or LDP0002 or "LDP 0002").ti,ab. use medall	29
19	golimumab.nm. use medall	560
20	(golimumab or Simponi* or Shinponi* or Sympony* or Symposony* or Xinpini*).ti,ab. use medall	979
21	(cnto 148 or cnto148 or ML 8259 or mk8259 or sch 900259 or sch900259).ti,ab. use medall	5
22	tofacitinib.nm. use medall	644
23	(tofacitinib or tasocitinib or Xeljanz* or Jaquinus*).ti,ab. use medall	1005
24	(cp 690 550 or cp 690550 or cp690 550 or cp690550).ti,ab. use medall	111
25	or/7-24	20934
26	6 and 25	2698
27	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1504002
28	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4648908
29	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Observational Study or Practice Guideline).pt. use medall	3921889
30	case report.ti. use medall	228300
31	((child* or pediatric* or paediatric*) not adult?).ti. use medall	859529
32	or/27-31	9558871
33	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall	173232
34	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use medall	69499



#	Søgetermer	Resultater
35	systematic review.pt. use medall	117389
36	(Meta-Analysis.pt. or Network Meta-Analysis/) use medall	108434
37	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use medall	43375
38	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus)).ti,ab. use medall	30814
39	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall	15775
40	or/33-39	253748
41	limit 40 to yr="2014-current"	155715
42	(26 and 41) not 32	109
43	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. use medall	584238
44	(randomi?ed or randomly or placebo).ab. use medall	903336
45	(clinical trials as topic.sh. or trial.ti.) use medall	383096
46	or/43-45	1288954
47	Review.pt.	5094167
48	46 not 47	1118544
49	(26 and 48) not (32 or 42)	188
50	ulcerative colitis/ use oomezd	69452
51	((ulcerative or ulcerous or ulcerosa or mucosal) adj1 colitis).ti,ab. use oomezd	58167
52	ulcerative proctitis.ti,ab. use oomezd	351
53	((left-side* or extensive or gravis) adj1 colitis).ti,ab. use oomezd	1373



#	Søgetermer	Resultater
54	(proctocolitis or proctosigmoiditis or rectocolitis or rectosigmoiditis).ti,ab. use oemezd	1281
55	or/50-54	76653
56	adalimumab/ use oemezd	31998
57	(adalimumab or Humira* or Amjevita* or Amgevita* or Cyltezo* or Halimatoz* or Hyrimoz* or Imraldi* or Solymbic* or Trudexa*).ti,ab. use oemezd	17546
58	((D2E7 adj1 antibod*) or abp 501 or abp501).ti,ab. use oemezd	74
59	infliximab/ use oemezd	48768
60	(infliximab or Remicade* or Inflectra* or Remsima* or Flixabi* or Ixifi* or Renflexis* or Zessly*).ti,ab. use oemezd	25306
61	("pf 06438179" or pf 6438179 or pf06438179 or pf6438179 or CT-P13).ti,ab. use oemezd	510
62	ustekinumab/ use oemezd	6277
63	(ustekinumab or Stelara* or Stellara* or Sterrara* or Suterara*).ti,ab. use oemezd	3725
64	(CNTO 1275 or CNTO1275).ti,ab. use oemezd	21
65	vedolizumab/ use oemezd	3098
66	(vedolizumab or Entyvio* or Kynteles*).ti,ab. use oemezd	2252
67	(MLN02 or "MLN 02" or LDP02 or "LDP 02" or MLN0002 or "MLN 0002" or LDP0002 or "LDP 0002").ti,ab. use oemezd	53
68	golimumab/ use oemezd	6519
69	(golimumab or Simponi* or Shinponi* or Sympony* or Symposony* or Xinpini*).ti,ab. use oemezd	3592
70	(cnto 148 or cnto148 or ML 8259 or mk8259 or sch 900259 or sch900259).ti,ab. use oemezd	6
71	tofacitinib/ use oemezd	3860



#	Søgetermer	Resultater
72	(tofacitinib or tasocitinib or Xeljanz* or Jaquinus*).ti,ab. use oemezd	2530
73	(cp 690 550 or cp 690550 or cp690 550 or cp690550).ti,ab. use oemezd	246
74	or/56-73	68747
75	55 and 74	11224
76	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oemezd	1654756
77	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oemezd	6338432
78	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt. use oemezd	6931918
79	conference abstract.st. use oemezd	3627942
80	(case report/ or case report.ti.) use oemezd	2436644
81	(editorial/ or letter/ or note/ or practice guideline/ or observational study/) use oemezd	2879558
82	((child* or pediatric* or paediatric*) not adult?).ti. use oemezd	1004839
83	or/76-82	15830645
84	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oemezd	214308
85	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oemezd	60955
86	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oemezd	318219
87	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use oemezd	53704



#	Søgetermer	Resultater
88	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus)).ti,ab. use oomezd	39345
89	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd	15296
90	or/84-89	392884
91	limit 90 to yr="2014-current"	235051
92	(75 and 91) not 83	186
93	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oomezd	2253476
94	review.pt. use oomezd	2508036
95	93 not 94	2096175
96	(75 and 95) not (83 or 92)	305
97	42 or 92	295
98	<b>remove duplicates from 97</b>	<b>199</b>
99	49 or 96	493
100	<b>remove duplicates from 99</b>	<b>361</b>



**Tabel 12.2-2: Søgstring for databaserne Cochrane Database of Systematic Review og CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform**

#	Søgetermer	Resultater
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]	1408
2	("ulcerative colitis"):kw	1963
3	((ulcerative or ulcerous or ulcerosa or mucosal) near/1 colitis):ti,ab	4224
4	"ulcerative proctitis":ti,ab	70
5	((left-side* or extensive or gravis) near/1 colitis):ti,ab	73
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4653
7	[mh Adalimumab]	594
8	(adalimumab or Humira* or Amjevita* or Amgevita* or Cyltezo* or Halimatoz* or Hyrimoz* or Imraldi* or Solymbic* or Trudexa*):ti,ab,kw	2916
9	((D2E7 next antibod*) or "abp 501" or abp501):ti,ab	33
10	[mh Infliximab]	660
11	(infliximab or Remicade* or Inflectra* or Remsima* or Flixabi* or Ixifi* or Renflexis* or Zessly*):ti,ab,kw	2447
12	("pf 06438179" or "pf 6438179" or pf06438179 or pf6438179 or "CT P13"):ti,ab	123
13	[mh Ustekinumab]	129
14	(ustekinumab or Stelara* or Stellara* or Sterrara* or Suterara*):ti,ab,kw	688
15	("CNTO 1275" or CNTO1275):ti,ab	40
16	(vedolizumab or Entyvio* or Kynteles*):ti,ab,kw	360
17	(MLN02 or "MLN 02" or LDP02 or "LDP 02" or MLN0002 or "MLN 0002" or LDP0002 or "LDP 0002"):ti,ab	26
18	(golimumab or Simponi* or Shinponi* or Sympony* or Symposony* or Xinpini*):ti,ab,kw	663

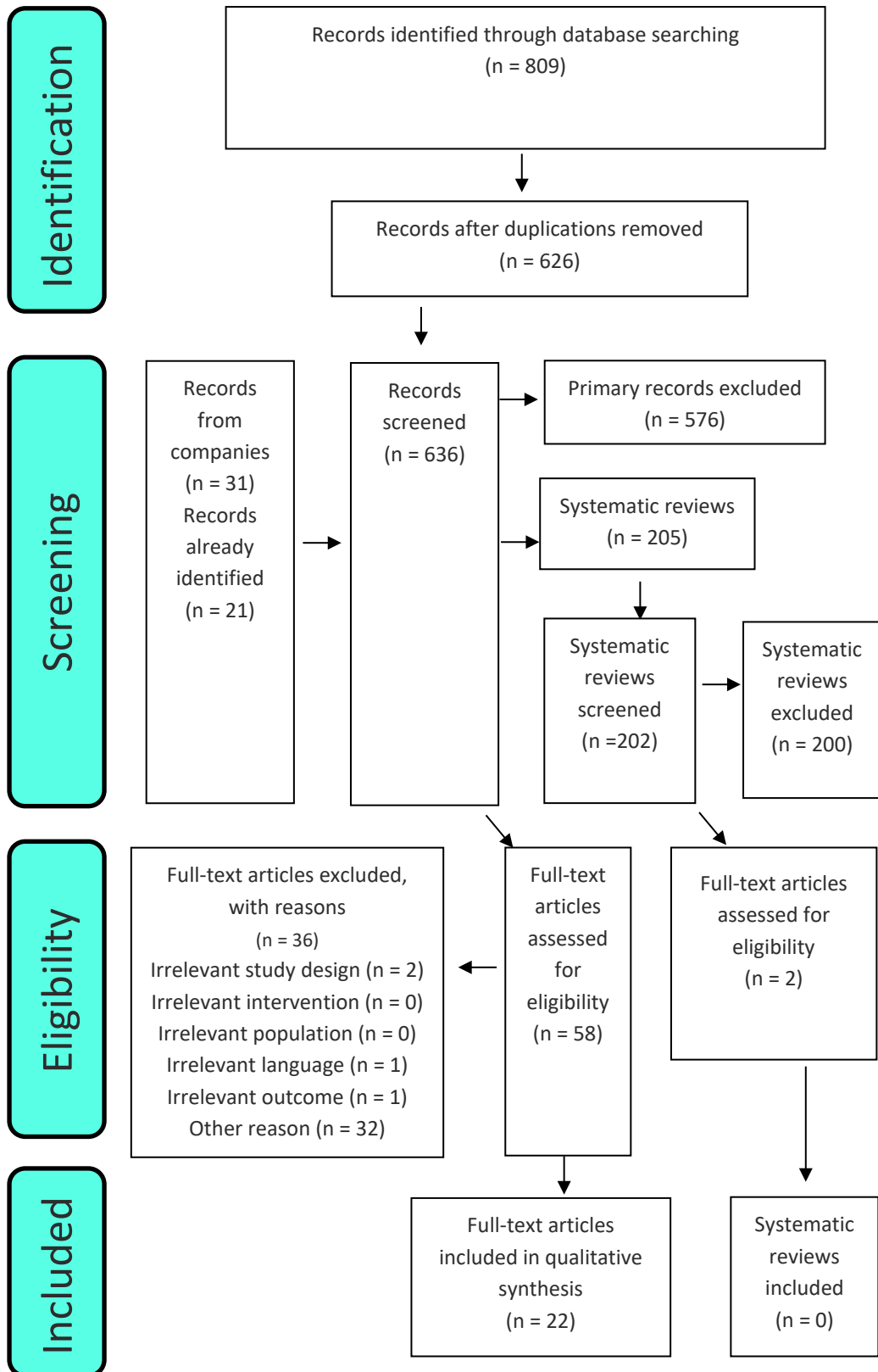


#	Søgetermer	Resultater
19	("cnto 148" or cnto148 or "ML 8259" or mk8259 or "sch 900259" or sch900259):ti,ab,kw	25
20	(tofacitinib or tasocitinib or Xeljanz* or Jaquinus*):ti,ab,kw	610
21	("cp 690 550" or "cp 690550" or "cp690 550" or cp690550):ti,ab	123
22	{or #7-#21}	6440
23	#6 AND #22	857
24	("conference abstract" OR review):pt	177807
25	NCT*:au	144183
26	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	273332
27	#24 or #25 or #26	451233
28	#23 NOT #27 in Trials	243
29	#23 in Cochrane Reviews	6





### 12.2.2 PRISMA-flowdiagram





### 12.2.3 Inkluderede studier

Nr.	Reference	Studienavn	Klinisk spg. 1	Klinisk spg. 2
1	Motoya et al. 2019 "Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study" PLoS ONE 14(2): e0212989. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212989">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212989</a>	NA	Naive	Erfarne
2	Sandborn et al. 2012. "Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis". New England Journal of Medicine 367(7):616-624.	NA	Blandet	Blandet
3	Panés et al. 2015 "Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes" BMC Gastroenterology DOI: 10.1186/s12876-015-0239-9	NA	Blandet	Blandet
4	Probert et al 2003 "Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial" GUT 52:998–1002 DOI:10.1136/gut.52.7.998	NA	Blandet	Blandet
5	Reinisch 2011 "Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial" Gut 2011;60:780e787. Doi:10.1136/gut.2010.221127	ULTRA 1	Naive	
6	Sandborn et al. 2012 "Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis" GASTROENTEROLOGY 2012;142:257–265 doi:10.1053/j.gastro.2011.10.032	ULTRA 2	Naive Blandet (SAE)	Erfarne Blandet (SAE)
7	Sandborn et al. 2014. "Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis". Gastroenterology 146(1):96.	PURSUIT-M	Naive	



Nr.	Reference	Studienavn	Klinisk spg. 1	Klinisk spg. 2
8	Hibi et al. 2017 "Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study)" J Gastroenterol (2017) 52:1101–1111. DOI 10.1007/s00535-017-1326-1	PURSUIT-J	Naive	
9	Sandborn et al. 2014. "Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis". Gastroenterology 146(1):85-95.	PURSUIT-SC	Naive	
10	Sandborn et al. 2017. "Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis". New England Journal of Medicine 376(18):1723-1736.	OCTAVE Induction 1 OCTAVE Induction 2 OCTAVE Sustain	Naive (klinisk remission) Blandet	Erfarne (klinisk remission) Blandet
11	Panes et al. 2018. "Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: Health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies". Journal of Crohn's and Colitis 12(2):145-156.	OCTAVE induction 1 OCTAVE induction 2 OCTAVE Sustain	Naive	Erfarne
12	Rutgeerts et al. 2005 "Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis" N Engl J Med 2005;353:2462-76.	ACT 1 ACT 2	Naive	
13	Feagan et al. 2007 "The Effects of Infliximab Therapy on Health-Related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients" Am J Gastroenterol 2007;102:794–802 doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01094.x	ACT 1 ACT 2	Naive	



Nr.	Reference	Studienavn	Klinisk spg. 1	Klinisk spg. 2
14	Feagan et al. 2013 "Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis" N Engl J Med 2013;369:699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734	GEMINI 1	Blandet	Blandet
15	Feagan et al. 2017 "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 2017;15:229–239 doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.044	GEMINI 1	Naive	Erfarne
16	Feagan et al. 2017 "Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial" Alimentary Pharmacology and Therapeutics; 45: 264-275 http://dx.doi.org/10.1111/apt.13852	GEMINI 1	Naive Blandet	Erfarne Blandet
17	Sandborn et al. 2019 "Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis" Gastroenterology 2020;158:562–572 https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.027	VISIBLE 1	Blandet	Blandet
18	Jiang et al. 2015 "Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis" J Clin Gastroenterol 2015;49:582–588)	NA	Naive	
19	Kobayashi et al. 2016 "First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis" J Gastroenterol (2016) 51:241–251 DOI 10.1007/s00535-015-1102-z	NA	Naive	



Nr.	Reference	Studienavn	Klinisk spg. 1	Klinisk spg. 2
20	Sands et al. 2019 "Vedolizumab versus Adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis" N Engl J Med 2019;381:1215-26. DOI:10.1056/NEJMoa1905725	VARSIITY	Naive  Blandet	Erfarne  Blandet
21	Sands et al. 2019 "Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis" N Engl J Med 2019;381:1201-14. DOI:10.1056/NEJMoa1900750	UNIFI	Naive  Blandet (SAE)	Erfarne  Blandet (SAE)
22	Suzuki et al. 2014 "Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis" J Gastroenterol (2014) 49:283–294 DOI:10.1007/s00535-013-0922-y	NA	Naive	

## 12.3 Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika

Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdomsvarighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immun-suppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
IA NCT02039505 Fase 3 Motoya 2019 [50]	Randomized, double-blind, placebo-controlled (Cohort 1) Re-randomiseret design.	Vedolizumab	i.v.	300 mg uge 0, 2, 6	300 mg hver 8. uge	161	42,3 ± 14,4	IA	99 (60,4)	IA	21,7 ± 3,4	7,2 ± 6,2	8,3 ± 1,5	IA	Oral corticosteroid: 31 (18,9); 5-ASA: 145 (88,4)	59 (36,0)	85 (51,8)
		Placebo		NA	NA	82	44,0 ± 16,0	IA	55 (67,1)	IA	21,8 ± 3,7	8,6 ± 8,0	8,1 ± 1,5	IA	Oral corticosteroid: 11 (13,4); 5-ASA: 75 (91,5)	29 (35,4)	41 (50,0)
		Openlabel cohort (Cohort 2) Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.	300 mg uge 0, 2, 6	300 mg hver 8. uge	46	42,4 ± 15,6	IA	26 (56,5)	IA	21,1 ± 2,7	9,2 ± 7,7	8,3 ± 1,7		Oral corticosteroid: 13 (28,3); 5-ASA: 39 (84,4)	17 (37,0)
IA NCT00787202 Fase 2 Sandborn 2012 [34]; Panes 2015 [51]	Randomized, double-blind, placebo-controlled. Treat-through design	Tofacitinib	oral	10 mg 2 x dagligt	NA	33	43,2±12,8	30 (91)	21 (64)	75,9 ± 13,2	25,4 ± 4,0	10,9 ± 6,6	8,0±1,7	134,5 ± 32,5	19 (58)	IA	10 (30)
		Placebo	oral	NA	NA	48	42,5±14,7	43 (90)	23 (48)	74,6 ± 15,8	25,3 ± 4,0	8,8 ± 5,4	8,2±1,6	123,2 ± 29,5	13 (27)	IA	15 (31)
IA IA IA Probert 2003 [35]	Randomized, double blind, placebo controlled with open-label part. Treat-through design	Infliximab	infusion	5mg/kg i uge 0, 2	10 mg/kg i uge 6	23	Median: 41, IQR: 35,5–50,5	IA	IA	Media n: 66 IQR: 61–78	IA	Måneder, median: 75 IQR: 39–141	IA	127 ± 40	IA	Azathioprine : 26%	IA
		Placebo	infusion	NA	NA	20	Median: 40 IQR: 29–43,5	IA	IA	Media n: 72 IQR: 60–80	IA	Months, median: 59 IQR: 35–96	IA	114 ± 29	IA	Azathioprine : 35%	IA
IA NCT00385736	Randomized, doubleblind, placebo-controlled.	Adalimumab	s.c.	160 mg uge 0, 80 mg uge 2	40 mg uge 4 og 6	130	Median: 36,5 Range: 18-75	IA	IA (63,8)	75,5 ± 14,2	IA	6,06 (0,2-34,4) <sup>§</sup>	8,8 ± 1,61	IA	48 (36,9)	28 (21,5)	IA

Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdomsvarighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunosuppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
Fase 3 Reinisch 2011 [52]	Treat-through design	Placebo	s.c.	NA	NA	130	Median: 37 Range: 18-72	IA	IA (63,1)	78,7 ± 17,4	IA	5,35 (0,3-34,1) <sup>§</sup>	8,7 ± 1,56	IA	55 (41,5)	18 (13,8)	IA
ULTRA 2 IA Fase 3 Sandborn 2012 [37]	Randomized, double-blind, placebo-controlled.  Treat-through design	Adalimumab  Placebo	s.c.  s.c.	160 mg uge 0, 80 mg uge 2  NA	40 mg hver 2. uge  NA	248  246	39,6 ± 12,47  41,3 ± 13,22	IA  IA	142 (57,3)  152 (61,8)	75,3 ± 17,71  77,1 ± 17,31	IA  IA	8,1 ± 7,09  8,5 ± 7,37	8,9 ± 1,50  8,9 ± 1,75	IA  IA	150 (60,5)  140 (56,9)	6-MP: 93 (37,5); Aminosalicylates: 146 (58,9)  6-MP: 80 (32,5); Aminosalicylates: 155 (63,0)	98 (39,1)  101 (41,1)
PURSUIT-M NCT00488631 Fase 3 Sandborn 2014 [53]	Placebo-controlled, double-blind, randomized-withdrawal.  Re-randomiseret design	Golimumab  Golimumab  Placebo	s.c.  s.c.  s.c.	IA  IA  NA	50 mg hver 4. uge  100 mg hver 4. uge  NA	154  154  156	41,4 ± 13,84  39,1 ± 13,11  40,2 ± 14,05	138 (89,6)  130 (84,4)  137 (87,8)	77 (50,0)  89 (57,8)  75 (48,1)	IA  IA  IA	IA  IA  IA	6,8 ± 6,93  7,2 ± 7,04  6,9 ± 6,96	8,1 ± 1,38  8,5 ± 1,34  8,3 ± 1,37	IA  IA  IA	77 (50,0); budesonid: 6 (3,9)  79 (51,3); budesonid: 4 (2,6)  83 (53,2); budesonid: 5 (3,2)	47 (30,5)  48 (31,2)  52 (33,3)	IA  IA  IA
PURSUIT-J NCT01863771 Fase 3 Hibi 2017 [54]	Double-blind, randomized, placebo-controlled  Re-randomiseret design	Golimumab  Golimumab	s.c.  s.c.	200 mg i uge 0, 100 mg i uge 2  NA	NA  100 mg sc hver 4. uge	144  32	42,40 ± 14,74  39,30 ± 12,00	IA  IA	98 (68)  19 (59)	61,51 ± 11,18  64,59 ± 14,73	22,3 ± 3,69  24,0 ± 5,44	5,08 (0,1; 27,4) <sup>§</sup>  5,35 (0,5; 24,7) <sup>§</sup>	8,0 (6;12) <sup>§</sup>  8,0 (6;11) <sup>§</sup>	NA  NA	42 (29)  9 (28)	6-MP/AZA: 64 (44%); Methotrexate: 0; Aminosalicylates: 128 (89%)  6-MP/AZA: 16 (50%); Methotrexate: 0; Aminosalicylates: 29 (91%)	IA  IA

Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdomsvarighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunosuppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
		Placebo	s.c.	NA	NA	31	42,90 ± 14,41	IA	19 (61)	59,48 ± 9,73	22,2 ± 3,24	5,74 (0,3; 21,6) <sup>§</sup>	8,0 (6;12) <sup>§</sup>	NA	9 (29)	6-MP/AZA: 13 (42%); Methotrexate: 0; Aminosalicylates: 27 (87%)	IA
		Golimumab	s.c.	NA	100 mg hver 4. uge i 52 uger	60	42,10 ± 16,16	NA	42 (70)	60,97 ± 9,74	21,7 ± 2,77	4,57 (0,3;27,4) <sup>§</sup>	8,0 (6;11) <sup>§</sup>	NA	19 (32)	6-MP/AZA: 28 (47); Methotrexate: 0; Aminosalicylates: 55 (92)	IA
PURSUIT-SC NCT00487539 Fase 2/3 Sandborn 2014 [55]	Randomized, double-blind, placebo-controlled. 6-ugers studie.	Golimumab	s.c.	100/50mg	IA	72	40,9 ± 12,19	65 (90,3)	40 (55,6)	IA	IA	6,6 ± 7,33	8,2 ± 1,36	IA	Corticosteroids (excluding budesonide): 35 (48,6); Budesonide: 2 (2,8)	27 (37,5)	IA
		Golimumab	s.c.	200 mg uge 0, 100 mg uge 2	IA	331	40,0 ± 13,54	271 (81,9)	180 (54,4)	IA	IA	6,4 ± 6,17	8,6 ± 1,53	IA	Corticosteroids (excluding budesonide): 142 (42,9); Budesonide: 6 (1,8)	105 (31,7)	IA
		Golimumab	s.c.	400/200 mg	IA	331	40,7 ± 13,75	275 (83,1)	201 (60,7)	IA	IA	6,4 ± 6,27	8,5 ± 1,47	IA	Corticosteroids (excluding budesonide): 145 (43,8); Budesonide: 9 (2,7)	107 (32,3)	IA
		Placebo	s.c.	NA	NA	331	39,0 ± 13,04	263 (79,5)	175 (52,9)	IA	IA	6,0 ± 6,65	8,3 ± 1,50	IA	Corticosteroids (excluding budesonide): 134 (40,5); Budesonide: 8 (2,4)	106 (32,0)	IA



Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ±sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immun-suppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
OCTAVE 1 NCT01465763 Fase 3 Sandborn 2017 [18]; Panes 2018 [56]	Randomized, double-blind, placebo-controlled. Treat-through design	Tofacitinib	oral	10 mg 2 x dagligt	NA	476	41,3 ± 14,1	395 (84,6)	277 (58,2)	72,9 (16,8)	IA	6,5 (0,3–42,5) <sup>§</sup>	9,0 ± 1,4	123,2 ± 33,3	214 (45,0)	IA	254 (53,4)
		Placebo	oral	NA	NA	122	41,8 ± 15,3	98 (83,1)	77 (63,1)	72,7 (16,7)	IA	6,0 (0,5–36,2) <sup>§</sup>	9,1 ± 1,4	124,9 ± 33,2	58 (47,5)	IA	65 (53,3)
OCTAVE 2 NCT01458951 Fase 3 Sandborn 2017 [18]; Panes 2018 [56]	Randomized, double-blind, placebo-controlled. Treat-through design	Tofacitinib	oral	10 mg 2 x dagligt	NA	429	41,1 ± 13,5	331 (80,3)	259 (60,4)	74,4 (16,8)	IA	6,0 (0,4–39,4) <sup>§</sup>	9,0 ± 1,5	120,0 ± 30,7	198 (46,2)	IA	234 (54,5)
		Placebo	oral	NA	NA	112	40,4 ± 13,2	88 (83,0)	55 (49,1)	73,2 (16,2)	IA	6,2 (0,4–27,9) <sup>§</sup>	8,9 ± 1,5	117,5 ± 28,5	55 (49,1)	IA	65 (58,0)
OCTAVE Sustain NCT01458574 Fase 3 Sandborn 2017 [18]; Panes 2018 [56]	Randomized, double-blind, placebo-controlled. Re-randomiseret design	Tofacitinib	oral	NA	5 mg 2 x dagligt	198	41,9 ± 13,7	164 (84,5)	103 (52,0)	73,4 (17,8)	IA	6,5 (0,6–40,3) <sup>§</sup>	3,3 ± 1,8	182,1 ± 28,7	101 (51,0)	IA	90 (45,5)
		Tofacitinib	oral	NA	10 mg 2 x dagligt	197	42,9 ± 14,4	153 (81,8)	110 (55,8)	74,6 (15,1)	IA	6,8 (0,6–35,7) <sup>§</sup>	3,4 ± 1,8	182,3 ± 27,9	87 (44,2)	IA	101 (51,3)
		Placebo	oral	NA	NA	198	43,4 ± 14,0	155 (80,3)	116 (58,6)	76,2 (16,7)	IA	7,2 (0,6–42,7) <sup>§</sup>	3,3 ± 1,8	181,3 ± 28,3	100 (50,5)	IA	92 (46,5)
ACT 1 NCT00036439 Fase 3 Rutgeerts 2005 [57]; Feagan 2007 [58]	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet. Treat-through design	Infliximab	i.v.	5 mg/kg, uge 0, 2, 6	5 mg/kg hver 8. uge	121	42,4 ± 14,3	116 (95,9)	78 (64,5)	80,0 ± 17,8	NA	5,9 ± 5,4	8,5 ± 1,7	NA	70 (57,9)	66 (54,5)	NA
		Infliximab	i.v.	10 mg/kg uge 0, 2, 6	10 mg/kg hver 8. uge	122	41,8 ± 14,9	113 (92,6)	72 (59,0)	76,9 ± 17,1	NA	8,4 ± 8,1	8,4 ± 1,4	NA	73 (59,8)	59 (48,4)	NA
		Placebo	i.v.	Uge 0, 2, 6	Hver 8. uge	121	41,4 ± 13,7	111 (91,7)	72 (59,5)	76,8 ± 16,2	NA	6,2 ± 5,9	8,4 ± 1,8	NA	79 (65,3)	53 (43,8)	NA
ACT 2 NCT00096655	Randomized, placebo-	Infliximab	i.v.	5 mg/kg, uge 0, 2, 6	5 mg/kg hver 8. uge	121	40,5 ± 13,1	116 (95,9)	76 (62,8)	78,4 ± 7,8	NA	6,7 ± 5,3	8,3 ± 1,5	NA	60 (49,6)	52 (43,0)	NA

Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdomsvarighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immun-suppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
Fase 3 Rutgeerts 2005 [57]; Feagan 2007 [58]	controlled, dobbeltblindet.	Infliximab	i.v.	10 mg/kg uge 0, 2, 6	10 mg/kg hver 8. uge	120	40,3 ± 13,3	111 (92,5)	68 (56,7)	79,6±20,6	NA	6,5±5,8	8,3±1,6	NA	66 (55,0)	50 (41,7)	NA
	Treat-through design	Placebo	i.v.	Uge 0, 2, 6	Hver 8. uge	123	39,3 ± 13,5	117 (95,1)	71 (57,7)	76,1±17,4	NA	6,5±6,7	8,5±1,5	NA	60 (48,8)	54 (43,9)	NA
GEMINI 1 NCT00783718 Fase 3 Feagan 2013 [16]	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet (kohorte 1) Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. uge 0, 2	300 mg hver 4. eller 8. uge	225	40,1 ± 13,1	183 (81,3)	132 (58,7)	72,4 ± 17,1	NA	6,1 ± 5,1	8,5 ± 1,8	125 ± 35	79 (35,1)	28 (12,4)	95 (42,2)
	Randomized, placebo-controlled, ikke-blindet (kohorte 2) Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. uge 0, 2	300 mg hver 4. eller 8. uge	521	40,1 ± 13,3	436 (83,7)	301 (57,8)	74,2 ± 19,3	NA	7,2 ± 6,6	8,6 ± 1,8	121 ± 32	195 (37,4)	113 (21,7)	263 (50,5)
	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet Re-randomiseret design	Placebo	i.v.	Uge 0, 2	Hver 4. eller 8. uge	149	41,2 ± 12,5	115 (77,2)	92 (61,7)	72,4 ± 17,6	NA	7,1 ± 7,2	8,6 ± 1,7	126 ± 34	58 (38,9)	18 (12,1)	73 (49,0)
GEMINI 1 NCT00783718 Fase 3 Feagan 2017a [59]	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet.	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. uge 0, 2	300 mg hver 8. uge	122	41,0 ± 13	NA	70 (57)	NA	NA	6,2 ± 5	8,4 ± 1,8	125 ± 34	70 (57)	43 (35)	43 (35)
	Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.		300 mg hver 4. uge	125	38,6 ± 14	NA	68 (54)	NA	NA	7,6 ± 7	8,3 ± 1,7	124 ± 34	73 (58)	45 (36)	40 (32)

Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdomsvarighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunosuppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet. Re-randomiseret design	Placebo	i.v.	Uge 0, 2	Hver 4. eller 8. uge	126	40,3 ± 14	NA	69 (55)	NA	NA	7,8 ± 7	8,4 ± 1,8	122 ± 34	72 (57)	51 (40)	38 (30)
GEMINI 1 NCT00783718 Fase 3 Feagan 2017b [60]	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet (kohorte 1). Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. uge 0,2	300 mg hver 4. eller 8. uge	130	39,7 ± 13,1	NA	69 (53)	69,2 ± 16,6	24,1 ± 4,7	5,8 ± 5,2	8,4 ± 1,8	NA	42 (32)	24 (18)	Naive*
	Randomized, placebo-controlled, ikke-blindet (kohorte 2) Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. uge 0,2	300 mg hver 4. eller 8. uge	258	40,6 ± 13,6	NA	151 (59)	72,7 ± 19,4	25,1 ± 6,2	6,4 ± 6,2	8,5 ± 1,7	NA	98 (38)	68 (26)	Naive*
	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet. Re-randomiseret design	Placebo	i.v.	Uge 0, 2	Hver 4. eller 8. uge	76	40,5 ± 11,7	NA	47 (62)	70,0 ± 18,8	24,3 ± 5,7	6,1 ± 6,4	8,5 ± 1,5	NA	28 (37)	10 (13)	Naive*
	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet (kohorte 1) Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. uge 0,2	300 mg hver 4. eller 8. uge	82	39,7 ± 12,5	NA	50 (61)	74,9 ± 17,0	25,6 ± 5,0	6,4 ± 5,0	8,7 ± 1,8	NA	30 (37)	5 (6)	Erfarne*

Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdomsvarighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immun-suppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
	Randomized, placebo-controlle**, ikke-blinded (kohorte 2) Re-randomiseret design	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. uge 0,2	300 mg hver 4. eller 8. uge	222	40,2 ± 13,2	NA	122 (55)	75,3 ± 19,8	25,5 ± 6,1	8,0 ± 7,0	8,6 ± 1,8	NA	81 (36)	37 (17)	Erfarne*
	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet Re-randomiseret design	Placebo	i.v.	Uge 0, 2	Hver 4. eller 8. uge	63	41,8 ± 13,1	NA	35 (56)	74,2 ± 16,4	25,0 ± 4,5	8,0 ± 7,6	8,6 ± 1,9	NA	27 (43)	6 (10)	Erfarne*
IA	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet Treat-through design	Infliximab	i.v.	3,5 mg/kg v. uge 0, 2, 6	3,5 mg hver 8. uge	41	34,1 ± 13,8	NA	24 (58,5)	63,1 ± 13,6	NA	4,3 ± 2,5	NA	NA	22 (53,7)	12 (29,3)	NA
IA		Infliximab	i.v.	5 mg/kg v. uge 0, 2, 6	5 mg hver 8. uge	41	34,3 ± 14,3	NA	26 (63,4)	62,8 ± 14,9	NA	4,4 ± 2,8	NA	NA	22 (53,7)	12 (29,3)	NA
Jiang 2015 [61]		Placebo				41	34,5 ± 14,9	NA	25 (60,9)	61,2 ± 15,7	NA	4,4 ± 2,6	NA	NA	21 (51,2)	13 (31,7)	NA
IA	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet. Re-randomiseret design	Infliximab	i.v.	5 mg/kg v. uge 0, 2, 6	5 mg hver 8. uge	104	40,0 ± 12,7	NA	66 (63,5)	57,6 ± 12,7	NA	8,1 ± 7,2	8,6 ± 1,4	NA	68 (65,4)	50 (48,1)	NA
Japic CTI-060298 Fase 3 Kobayashi 2016 [62]		Placebo				104	37,8 ± 12,9	NA	67 (64,4)	60,3 ± 11,6	NA	7,1 ± 6,6	8,5 ± 1,4	NA	69 (66,3)	49 (47,1)	NA
VISIBLE 1 <sup>o</sup> NCT02611830 Fase 3	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet. Induktion: ikke-blinded Re-randomiseret design	Vedolizumab	s.c.	OL: 300 mg v. uge 0, 2	108 mg hver 2. uge	106	38,1 ± 13,1	92 (86,8)	65 (61,3)	71,6 ± 17,2	NA	8,0 ± 6,2	9,0 (6–12) <sup>#</sup>	NA	45 (42,5)	NA	40 (37,7)
Sandborn 2019 [17]		Vedolizumab	i.v.	OL: 300 mg v. uge 0, 2	300 mg hver 8. uge	54	41,6 ± 14,1	47 (87,0)	31 (57,4)	77,0 ± 16,9	NA	8,2 ± 5,9	9,0 (6–12) <sup>#</sup>	NA	21 (38,9)	NA	24 (44,4)
		Placebo			OL: 300 mg v. uge 0, 2		56	39,4 ± 11,7	42 (75,0)	34 (60,7)	74,0 ± 20,9	NA	7,4 ± 7,1	9,0 (6–11) <sup>#</sup>	NA	24 (42,9)	NA

Studienavn, studienr., studiefase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Etnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdomsvarighed, år, gns. ± sd	Mayo-score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immun-suppressiv beh., n (%)	Tidl. biologisk beh., n (%)		
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold														
VARSITY NCT02497469 Fase 3	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet	Adalimumab	s.c.	160 mg v. uge 1, 80 mg v. uge 2	40 mg hver 2. uge til uge 50	386	40,5 ± 13,4	341 (88,3)	216 (56,0)	73,4 ± 18,4	NA	6,4 ± 6,0	8,7 ± 1,5	NA	140 (36,3)	100 (25,9)	81 (21,0)		
		Sands 2019 [36]	Treat-through design	Vedolizumab	i.v.	300 mg v. dag 1, uge 2, 6	300 mg hver 8. uge	385	40,8 ± 13,7	345 (89,6)	234 (60,8)	72,7 ± 17,0	NA	7,3 ± 7,2	8,7 ± 1,6	NA	139 (36,1)	101 (26,2)	80 (20,8)
UNIFI NCT02407236 Fase 3	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet	Ustekinumab	i.v.	130 mg <sup>§</sup>	90 mg hver 8. eller 12. uge	320	42,2 ± 13,9	NA	190 (59,4)	73,7 ± 16,8	NA	8,1 ± 7,2	8,9 ± 1,6	NA	173 (54,1)	93 (29,1)	145 (45,3) <sup>#</sup>		
		Sands 2019 [63]	Re-randomiseret design	Ustekinumab	i.v.	6 mg/kg <sup>§</sup>		322	41,7 ± 13,7	NA	195 (60,6)	73,0 ± 19,3	NA	8,2 ± 7,8	8,9 ± 1,5	NA	168 (52,2)	89 (27,6)	147 (45,7) <sup>#</sup>
				Placebo				319	41,2 ± 13,5	NA	197 (61,8)	72,9 ± 16,8	NA	8,0 ± 7,2	8,9 ± 1,6	NA	157 (49,2)	89 (27,9)	151 (47,3) <sup>#</sup>
IA IA Fase 2	Randomized, placebo-controlled, dobbeltblindet.	Adalimumab	s.c.	80 mg v. uge 0	40 mg hver 2. uge	87	44,4 ± 15,0	NA	50 (57,5)	58,7 ± 11,1	NA	8,3 ± 7,7	8,5 ± 1,4	144,9 ± 28,7	63 (72,4)	38 (43,7)	NA		
		Suzuki 2014 [64]	Treat-through design	Adalimumab	s.c.	160/80 mg v. uge 0/2		90	42,5 ± 14,6	NA	61 (67,8)	60,1 ± 12,3	NA	7,8 ± 7,1	8,6 ± 1,4	146,0 ± 31,7	57 (63,3)	41 (45,6)	NA
				Placebo	s.c.			96	41,3 ± 13,6	NA	70 (72,9)	60,8 ± 14,1	NA	7,8 ± 6,6	8,5 ± 1,6	148,2 ± 28,9	58 (60,4)	52 (54,2)	NA

<sup>§</sup>Data er angivet som median og range. <sup>#</sup>Data er angivet som median og minimum-maximum. <sup>¶</sup>N-tal og procentsats er angivet for patienter, der ikke tidligere har modtaget biologisk behandling. <sup>#</sup> Basalinedata er angivet for patienter i vedligeholdelsesfasen. <sup>¶</sup>I UNIFI-studiet har patienterne ved induktionsbehandling modtaget enten 6 mg/kg eller 130 mg ustekinumab ved uge 0. Fra uge 8 har patienterne modtaget 90 mg ustekinumab hver 12. uge (vedligeholdelsesbehandling). \*Patienterne i studiet er selekteret ift. at være enten behandlingsnaive eller -erfarne, men procentsatsen er ikke angivet. Beh: behandling; IA: Ikke angivet; gns: gennemsnit; sd: standardafvigelse.

## 12.4 Bilag 4: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1

**Tabel 12.4-1: Relativ risiko for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab	Golimumab	Infliximab	Placebo	Tofacitinib	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,58 [0,25; 1,33]	0,58 [0,32; 1,05]	1,62 [1,03; 2,56] (*)	0,86 [0,40; 1,86]	0,88 [0,37; 2,07]	0,64 [0,28; 1,46]
Golimumab	1,72 [0,75; 3,95]	Golimumab	1,00 [0,45; 2,20]	2,79 [1,39; 5,58] (*)	1,48 [0,58; 3,76]	1,51 [0,55; 4,13]	1,11 [0,42; 2,92]
Infliximab	1,73 [0,95; 3,13]	1,00 [0,45; 2,21]	Infliximab	2,80 [1,91; 4,09] (*)	1,48 [0,71; 3,08]	1,51 [0,66; 3,45]	1,11 [0,51; 2,42]
Placebo	0,62 [0,39; 0,97] (*)	0,36 [0,18; 0,72] (*)	0,36 [0,24; 0,52] (*)	Placebo	0,53 [0,28; 0,99] (*)	0,54 [0,26; 1,12]	0,40 [0,20; 0,78] (*)
Tofacitinib	1,16 [0,54; 2,52]	0,68 [0,27; 1,72]	0,67 [0,32; 1,40]	1,89 [1,01; 3,53] (*)	Tofacitinib	1,02 [0,39; 2,67]	0,75 [0,30; 1,88]
Ustekinumab	1,14 [0,48; 2,70]	0,66 [0,24; 1,81]	0,66 [0,29; 1,50]	1,85 [0,89; 3,84]	0,98 [0,37; 2,56]	Ustekinumab	0,73 [0,27; 1,99]
Vedolizumab	1,56 [0,69; 3,53]	0,90 [0,34; 2,39]	0,90 [0,41; 1,96]	2,52 [1,28; 4,98] (*)	1,34 [0,53; 3,37]	1,36 [0,50; 3,70]	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. \* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

**Tabel 12.4-2: Relativ risiko for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med treat-through design**

Intervention	Adalimumab	Infliximab	Placebo	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,78 [0,26; 2,29]	2,25 [1,10; 4,61] (*)	1,45 [0,77; 2,74]
Infliximab	1,29 [0,44; 3,80]	Infliximab	2,90 [1,29; 6,53] (*)	1,87 [0,53; 6,57]
Placebo	0,44 [0,22; 0,91] (*)	0,34 [0,15; 0,78] (*)	Placebo	0,65 [0,25; 1,68]
Vedolizumab	0,69 [0,36; 1,30]	0,53 [0,15; 1,87]	1,55 [0,60; 4,03]	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. \* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

**Tabel 12.4-3 Relativ risiko for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med re-randomiseret design**

Intervention	Golimumab	Placebo	Ustekinumab	Vedolizumab
Golimumab	Golimumab	1,90 [0,94; 3,83]	1,32 [0,49; 3,55]	0,98 [0,30; 3,22]
Placebo	0,53 [0,26; 1,06]	Placebo	0,69 [0,34; 1,40]	0,52 [0,20; 1,35]
Ustekinumab	0,76 [0,28; 2,05]	1,44 [0,72; 2,90]	Ustekinumab	0,75 [0,23; 2,44]
Vedolizumab	1,02 [0,31; 3,33]	1,93 [0,74; 5,02]	1,34 [0,41; 4,38]	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne.

**Tabel 12.4-4: Relativ risiko for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab	Golimumab	Infliximab	Placebo	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	1,14 [0,43; 2,97]	1,15 [0,49; 2,67]	0,88 [0,44; 1,75]	1,53 [0,48; 4,93]
Golimumab	0,88 [0,34; 2,30]	Golimumab	1,01 [0,44; 2,32]	0,77 [0,40; 1,51]	1,35 [0,42; 4,29]
Infliximab	0,87 [0,37; 2,04]	0,99 [0,43; 2,28]	Infliximab	0,77 [0,47; 1,25]	1,34 [0,46; 3,88]
Placebo	1,14 [0,57; 2,27]	1,29 [0,66; 2,53]	1,30 [0,80; 2,14]	Placebo	1,74 [0,68; 4,48]
Vedolizumab	0,65 [0,20; 2,10]	0,74 [0,23; 2,36]	0,75 [0,26; 2,17]	0,57 [0,22; 1,48]	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne

**Tabel 12.4-5: Relativ risiko for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med treat-through design**

Intervention	Adalimumab	Infliximab	Placebo	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,68 [0,40; 1,16]	1,70 [1,24; 2,35] (*)	0,68 [0,55; 0,85] (*)

Intervention	Adalimumab	Infliximab	Placebo	Vedolizumab
Infliximab	1,47 [0,86; 2,50]	Infliximab	2,50 [1,63; 3,83] (*)	1,00 [0,57; 1,79]
Placebo	0,59 [0,43; 0,81] (*)	0,40 [0,26; 0,61] (*)	Placebo	0,40 [0,27; 0,59] (*)
Vedolizumab	1,46 [1,18; 1,81] (*)	1,00 [0,56; 1,77]	2,49 [1,69; 3,66] (*)	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. \* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

**Tabel 12.4-6: Relativ risiko for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med re-randomiseret design**

Intervention	Golimumab	Placebo	Ustekinumab	Vedolizumab
Golimumab	Golimumab	3,87 [1,66; 9,03] (*)	2,53 [1,02; 6,30] (*)	1,56 [0,60; 4,04]
Placebo	0,26 [0,11; 0,60] (*)	Placebo	0,65 [0,46; 0,92] (*)	0,40 [0,26; 0,62] (*)
Ustekinumab	0,40 [0,16; 0,98] (*)	1,53 [1,09; 2,15] (*)	Ustekinumab	0,62 [0,36; 1,07]
Vedolizumab	0,64 [0,25; 1,66]	2,48 [1,61; 3,84] (*)	1,62 [0,93; 2,82]	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. \* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

**Tabel 12.4-7: Relativ risiko for forskel i ændring i IBDQ  $\geq$  16 point efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab	Golimumab	Placebo
Adalimumab	Adalimumab	0,50 [0,22; 1,16]	1,25 [1,04; 1,49] (*)
Golimumab	1,99 [0,86; 4,56]	Golimumab	2,47 [1,10; 5,58] (*)
Placebo	0,80 [0,67; 0,96] (*)	0,40 [0,18; 0,91] (*)	Placebo

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. \* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



## 12.5 Bilag 5: Absolutte effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1

**Tabel 12.5-1: Absolutte effektestimater for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab (ACR= 17,14 %)	Golimumab (ACR= 29,51 %)	Infliximab (ACR= 29,60 %)	Placebo (ACR= 10,58 %)	Tofacitinib (ACR= 19,96 %)	Ustekinumab (ACR= 19,56 %)	Vedolizumab (ACR= 26,69 %)
Adalimumab	0,00 [0,00 ; 0,00]	-12,37 [-22,04 ; 9,79]	-12,46 [-20,14 ; 1,43]	6,56 [0,29 ; 16,46]	-2,82 [-12,06 ; 17,20]	-2,42 [-12,31 ; 20,97]	-9,55 [-19,13 ; 12,18]
Golimumab	12,37 [-4,27 ; 50,52]	0,00 [0,00 ; 0,00]	-0,09 [-16,22 ; 35,46]	18,94 [4,18 ; 48,46]	9,55 [-8,36 ; 55,10]	9,96 [-8,77 ; 61,19]	2,82 [-15,51 ; 51,24]
Infliximab	12,46 [-0,79 ; 36,45]	0,09 [-16,08 ; 35,76]	0,00 [0,00 ; 0,00]	19,03 [9,67 ; 32,72]	9,64 [-5,72 ; 41,57]	10,05 [-6,55 ; 47,84]	2,92 [-13,10 ; 37,82]
Placebo	-6,56 [-10,44 ; -0,45]	-18,94 [-24,22 ; -8,36]	-19,03 [-22,37 ; -14,14]	0,00 [0,00 ; 0,00]	-9,39 [-14,30 ; -0,20]	-8,98 [-14,46 ; 2,39]	-16,11 [-21,33 ; -5,81]
Tofacitinib	2,82 [-7,93 ; 26,13]	-9,55 [-21,66 ; 21,26]	-9,64 [-20,00 ; 11,89]	9,39 [0,11 ; 26,72]	0,00 [0,00 ; 0,00]	0,41 [-11,92 ; 32,63]	-6,73 [-18,76 ; 23,58]
Ustekinumab	2,42 [-8,87 ; 29,09]	-9,96 [-22,36 ; 24,00]	-10,05 [-21,01 ; 14,92]	8,98 [-1,15 ; 29,99]	-0,41 [-12,48 ; 31,16]	0,00 [0,00 ; 0,00]	-7,13 [-19,48 ; 26,33]
Vedolizumab	9,55 [-5,37 ; 43,37]	-2,82 [-19,41 ; 40,96]	-2,92 [-17,36 ; 28,55]	16,11 [2,95 ; 42,10]	6,73 [-9,36 ; 47,25]	7,13 [-9,71 ; 52,80]	0,00 [0,00 ; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.5-2: Absolutte effektestimater for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med et treat-through design.**

Intervention	Adalimumab (ACR= 13,90 %)	Infliximab (ACR= 17,91 %)	Placebo (ACR= 6,17 %)	Vedolizumab (ACR= 9,56 %)
Adalimumab	0,00 [0,00; 0,00]	-4,01 [-13,20; 23,12]	7,73 [0,62; 22,28]	4,35 [-2,18; 16,65]
Infliximab	4,01 [-7,83; 38,97]	0,00 [0,00; 0,00]	11,74 [1,78; 34,16]	8,36 [-4,45; 53,23]
Placebo	-7,73 [-10,89; -1,27]	-11,74 [-15,17; -4,02]	0,00 [0,00; 0,00]	-3,38 [-7,18; 6,50]
Vedolizumab	-4,35 [-8,83; 4,11]	-8,36 [-15,19; 15,58]	3,38 [-2,50; 18,69]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.5-3: Absolutte effektestimater for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med et re-randomiseret design.**

Intervention	Golimumab (ACR= 37,27 %)	Placebo (ACR= 19,65 %)	Ustekinumab (ACR= 28,31 %)	Vedolizumab (ACR= 37,91 %)
Golimumab	0,00 [0,00; 0,00 ]	17,62 [-1,19; 55,59 ]	8,96 [-14,48; 71,69]	-0,64 [-26,52; 62,09]
Placebo	-17,62 [-27,54; 2,39 ]	0,00 [0,00; 0,00 ]	-8,66 [-18,55; 11,23]	-18,26 [-30,35; 13,16]
Ustekinumab	-8,96 [-26,76; 39,02 ]	8,66 [-5,58; 37,33 ]	0,00 [0,00; 0,00]	-9,60 [-29,24; 54,59]
Vedolizumab	0,64 [-25,69; 62,73 ]	18,26 [-5,06; 78,89 ]	9,60 [-16,71; 71,69]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.5-4: Absolutte effektestimater for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab (ACR= 12.07 %)	Golimumab (ACR= 10.62 %)	Infliximab (ACR= 10.53 %)	Placebo (ACR= 13.74 %)	Vedolizumab (ACR= 7.89 %)
Adalimumab	0,00 [0,00; 0,00 ]	1,45 [-6,00; 20,93 ]	1,54 [-5,36; 17,64 ]	-1,67 [-7,68; 10,31 ]	4,19 [-4,14; 31,00 ]
Golimumab	-1,45 [-8,01; 15,69 ]	0,00 [0,00; 0,00 ]	0,09 [-5,91; 13,85 ]	-3,12 [-8,30; 7,00 ]	2,74 [-4,55; 25,93 ]
Infliximab	-1,54 [-7,56; 12,51 ]	-0,09 [-6,03; 13,56 ]	0,00 [0,00; 0,00 ]	-3,21 [-7,31; 3,50 ]	2,65 [-4,26; 22,69 ]
Placebo	1,67 [-5,18; 15,31 ]	3,12 [-3,58; 16,21 ]	3,21 [-2,14; 11,96 ]	0,00 [0,00; 0,00 ]	5,86 [-2,55; 27,47 ]
Vedolizumab	-4,19 [-9,62; 13,33 ]	-2,74 [-8,15; 14,48 ]	-2,65 [-7,82; 12,36 ]	-5,86 [-10,68; 6,55 ]	0,00 [0,00; 0,00 ]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.5-5: Absolutte effektestimater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med et treat-through design.**

Intervention	Adalimumab (ACR= 30,98 %)	Infliximab (ACR= 45,45 %)	Placebo (ACR= 18,18 %)	Vedolizumab (ACR= 45,24 %)
Adalimumab	0,00 [0,00; 0,00]	-14,47 [-27,27; 7,33]	12,80 [4,29; 24,53]	-14,26 [-20,29; -6,78]
Infliximab	14,47 [-4,30; 46,47]	0,00 [0,00; 0,00]	27,27 [11,52; 51,37]	0,21 [-19,67; 35,55]
Placebo	-12,80 [-17,79; -5,92]	-27,27 [-33,57; -17,63]	0,00 [0,00; 0,00]	-27,06 [-32,90; -18,47]
Vedolizumab	14,26 [5,46; 25,19]	-0,21 [-20,00; 34,96]	27,06 [12,54; 48,45]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.5-6: Absolutte effektestimater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), beregnet ud fra studier med et re-randomiseret design.**

Intervention	Golimumab (ACR= 93,20 %)	Placebo (ACR= 24,05 %)	Ustekinumab (ACR= 36,86 %)	Vedolizumab (ACR= 59,72 %)
Golimumab	0,00 [0,00; 0,00]	69,15 [15,93; 75,95]	56,34 [0,57; 63,14]	33,47 [-23,74; 40,28]
Placebo	-69,15 [-82,88; -37,13]	0,00 [0,00; 0,00]	-12,81 [-19,75; -3,06]	-35,67 [-44,16; -22,55]
Ustekinumab	-56,34 [-78,39; -1,42]	12,81 [2,18; 27,75]	0,00 [0,00; 0,00]	-22,86 [-38,51; 4,33]
Vedolizumab	-33,47 [-70,14; 6,80]	35,67 [14,59; 68,25]	22,86 [-2,49; 63,14]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.5-7: Absolutte effektestimater for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab (ACR= 49,35 %)	Golimumab (ACR= 97,97 %)	Placebo (ACR= 39,58 %)
Adalimumab	0,00 [0,00; 0,00]	-48,62 [-76,50; 2,03]	9,77 [1,71; 19,40]
Golimumab	48,62 [-6,73; 50,65]	0,00 [0,00; 0,00]	58,39 [3,87; 60,42]
Placebo	-9,77 [-16,23; -2,04]	-58,39 [-80,41; -8,72]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

## 12.6 Bilag 6: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2

**Tabel 12.6-1: Relativ risiko for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).**

Intervention	Adalimumab	Placebo	Tofacitinib	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	1,33 [0,51; 3,42]	0,13 [0,02; 0,84] (*)	0,13 [0,02; 0,73] (*)	0,90 [0,24; 3,36]
Placebo	0,75 [0,29; 1,95]	Placebo	0,10 [0,02; 0,49] (*)	0,10 [0,02; 0,41] (*)	0,68 [0,27; 1,69]
Tofacitinib	7,72 [1,19; 49,94] (*)	10,23 [2,05; 51,10] (*)	Tofacitinib	1,00 [0,12; 8,67]	6,97 [1,10; 44,27] (*)
Ustekinumab	7,69 [1,38; 42,88] (*)	10,18 [2,43; 42,73] (*)	1,00 [0,12; 8,59]	Ustekinumab	6,94 [1,27; 37,95] (*)
Vedolizumab	1,11 [0,30; 4,12]	1,47 [0,59; 3,65]	0,14 [0,02; 0,91] (*)	0,14 [0,03; 0,79] (*)	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. \* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

**Tabel 12.6-2: Relativ risiko for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), beregnet ud fra studier med re-randomiseret design.**

Intervention	Placebo	Ustekinumab	Vedolizumab
Placebo	Placebo	0,70 [0,37; 1,33]	0,19 [0,02; 1,45]
Ustekinumab	1,44 [0,75; 2,74]	Ustekinumab	0,27 [0,03; 2,30]
Vedolizumab	5,31 [0,69; 40,87]	3,69 [0,43; 31,42]	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne.

**Tabel 12.6-3: Relativ risiko for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), beregnet ud fra studier med treat-through design.**

Intervention	Adalimumab	Placebo	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	1,55 [0,73; 3,27]	0,79 [0,45; 1,38]
Placebo	0,65 [0,31; 1,37]	Placebo	0,51 [0,20; 1,30]
Vedolizumab	1,27 [0,72; 2,22]	1,96 [0,77; 4,99]	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne.

**Tabel 12.6-4: Relativ risiko for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), beregnet ud fra studier med re-randomiseret design.**

Intervention	Placebo	Ustekinumab	Vedolizumab
Placebo	Placebo	0,88 [0,51; 1,54]	0,19 [0,06; 0,59] (*)
Ustekinumab	1,13 [0,65; 1,97]	Ustekinumab	0,21 [0,06; 0,76] (*)
Vedolizumab	5,30 [1,69; 16,61] (*)	4,69 [1,32; 16,67] (*)	Vedolizumab

Den relative risiko er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne. \* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

## 12.7 Bilag 7: Absolutte effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2

**Tabel 12.7-1: Absolutte effektestimater for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).**

Intervention	Adalimumab (ACR= 3,12 %)	Placebo (ACR= 2,36 %)	Tofacitinib (ACR= 24,10 %)	Ustekinumab (ACR= 24,00 %)	Vedolizumab (ACR= 3,46 %)
Adalimumab	0,00 [0,00; 0,00]	0,77 [-1,15; 5,70]	-20,98 [-23,62; -3,90]	-20,,88 [-23,44; -6,58]	-0,34 [-2,62; 8,17]

Intervention	Adalimumab (ACR= 3,12 %)	Placebo (ACR= 2,36 %)	Tofacitinib (ACR= 24,10 %)	Ustekinumab (ACR= 24,00 %)	Vedolizumab (ACR= 3,46 %)
Placebo	-0,77 [-2,21; 2,96]	0,00 [0,00; 0,00]	-21,74 [-23,63; -12,33]	-21,64 [-23,44; -14,11]	-1,10 [-2,51; 2,40]
Tofacitinib	20,98 [0,60; 96,88]	21,74 [2,47; 97,64]	0,00 [0,00; 0,00]	0,10 [-21,21; 76,00]	20,64 [0,34; 96,54]
Ustekinumab	20,88 [1,18; 96,88]	21,64 [3,36; 97,64]	-0,10 [-21,32; 75,90]	0,00 [0,00; 0,00]	20,54 [0,93; 96,54]
Vedolizumab	0,34 [-2,19; 9,76]	1,10 [-0,97; 6,25]	-20,64 [-23,56; -2,13]	-20,54 [-23,37; -5,08]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.7-2: Absolutte effektestimater for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), beregnet ud fra studier med et re-randomiseret design.**

Intervention	Placebo (ACR= 10,13 %)	Ustekinumab (ACR= 14,55 %)	Vedolizumab (ACR= 53,76 %)
Placebo	0,00 [0,00; 0,00]	-4,42 [-9,24; 4,75]	-43,63 [-52,44; 24,24]
Ustekinumab	4,42 [-2,49; 17,61]	0,00 [0,00; 0,00]	-39,21 [-52,05; 46,24]
Vedolizumab	43,63 [-3,15; 89,87]	39,21 [-8,23; 85,45]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.7-3: Absolutte effektestimater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), beregnet ud fra studier med et treat-through design.**

Intervention	Adalimumab (ACR= 15,31 %)	Placebo (ACR= 9,90 %)	Vedolizumab (ACR= 19,39 %)
Adalimumab	0,00 [0,00; 0,00]	5,41 [-2,67; 22,51]	-4,08 [-10,64; 7,39]

Intervention	Adalimumab (ACR= 15,31 %)	Placebo (ACR= 9,90 %)	Vedolizumab (ACR= 19,39 %)
Placebo	-5,41 [-10,63; 5,66]	0,00 [0,00; 0,00]	-9,49 [-15,50; 5,86]
Vedolizumab	4,08 [-4,23; 18,61]	9,49 [-2,30; 39,52]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.

**Tabel 12.7-4: Absolutte effektestimater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), beregnet ud fra studier med et re-randomiseret design.**

Intervention	Placebo (ACR= 15,31 %)	Ustekinumab (ACR= 17,32 %)	Vedolizumab (ACR= 81,18 %)
Placebo	0,00 [0,00; 0,00]	-2,01 [-8,53; 9,32]	-65,87 [-76,30; -33,23]
Ustekinumab	2,01 [-5,36; 14,84]	0,00 [0,00; 0,00]	-63,86 [-76,31; -19,56]
Vedolizumab	65,87 [10,61; 84,69]	63,86 [5,50; 82,68]	0,00 [0,00; 0,00]

De absolutte forskelle er beregnet ud fra en netværksanalyse baseret på random effects. Den absolutte forskel er beregnet for række versus kolonne. ACR: Assumed control rate.



## 12.8 Bilag 8: Hændelsesrater for alvorlige uønskede hændelser (SAEs)

**Tabel 12.8-1: Hændelsesrater for alvorlige uønskede hændelser.**

Lægemiddel, NCT-nummer, studienavn og reference	Opfølgningstid, uger	Intervention	BMSL-naive patienter		BMSL-erfarne patienter		Blandet patientpopulation	
			Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]
Adalimumab NA Suzuki 2014 [64]	52	Adalimumab	33/177	18,6 [13,2; 25,2]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	14/96	14,6 [8,2; 23,3]	IA	IA	IA	IA
Adalimumab og vedolizumab NCT02497469 VARSITY [36]	52	Adalimumab	IA	IA	IA	IA	53/386	13,7 [10,5; 17,8]
		Vedolizumab (i.v.)	IA	IA	IA	IA	42/383	11,0 [8,0; 14,5]
Adalimumab NCT00385736 ULTRA 1 [52]	8	Adalimumab	9/223	4,0 [1,9; 7,5]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	17/223	7,6 [4,5; 11,9]	IA	IA	IA	IA
Adalimumab NA ULTRA 2 [37]	52	Adalimumab	IA	IA	IA	IA	31/257	12,6 [8,3; 16,7]
		placebo	IA	IA	IA	IA	32/260	12,3 [8,6; 16,9]

Lægemiddel, NCT-nummer, studienavn og reference	Opfølgningstid, uger	Intervention	BMSL-naive patienter		BMSL-erfarne patienter		Blandet patientpopulation	
			Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]
Golimumab NCT00487539 PURSUIT-SC [55]	6	Golimumab 200 mg uge 0, 100 mg uge 2	9/331	2,7 [1,3; 5,1]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	20/330	6,1 [3,7; 9,2]	IA	IA	IA	IA
Golimumab NCT00488631 PURSUIT-M [53]	54	Golimumab 100 mg hver 4. uge	22/154	14,3 [9,2; 20,8]	IA	IA	IA	IA
		Golimumab 50 mg hver 4. uge	13/154	8,4 [4,6; 14,0]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	12/156	7,7 [4,0; 13,1]	IA	IA	IA	IA
Golimumab NCT01863771 PURSUIT-J [54]	54	Golimumab 200 mg uge 0, 100 mg uge 2 efterfulgt af 100 mg s.c. hver 4. uge	1/32	3,1 [0,1; 16,2]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	4/31	12,9 [3,6; 29,8]	IA	IA	IA	IA
Infliximab NCT00036439 ACT 1 [57]	54	Infliximab	26/121	21,5[14,5; 29,9]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	31/121	25,6[18,1; 34,4]	IA	IA	IA	IA

Lægemiddel, NCT-nummer, studienavn og reference	Opfølgningstid, uger	Intervention	BMSL-naive patienter		BMSL-erfarne patienter		Blandet patientpopulation	
			Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]
Infliximab NCT00096655 ACT 2 [57]	30	Infliximab	13/121	10,7[5,9; 17,8]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	24/123	19,5 [12,9; 27,6]	IA	IA	IA	IA
Infliximab NA Jiang 2015 [61]	30	Infliximab	3/41	7,3[1,5; 19,9]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	4/41	9,8 [2,7; 23,1]	IA	IA	IA	IA
Infliximab Japic CTI-060298 Kobayashi 2016 [62]	30	Infliximab	18/104	17,3 [10,6; 26,0]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	19/104	18,3 [11,4; 27,1]	IA	IA	IA	IA
Tofacitinib NCT00787202 Sandborn 2012 [34]	12	Tofacitinib	IA	IA	IA	IA	2/33	6,1 [0,7; 20,2]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	4/48	8,3 [2,3; 20,0]
Tofacitinib NCT01458574 OCTAVE Sustain [18]	52	Tofacitinib	IA	IA	IA	IA	10/198	5,1 [2,5; 9,1]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	13/198	6,6 [3,5; 11,0]

Lægemiddel, NCT-nummer, studienavn og reference	Opfølgningstid, uger	Intervention	BMSL-naive patienter		BMSL-erfarne patienter		Blandet patientpopulation	
			Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % KI]
Ustekinumab NCT02407236 UNIFI [63]	52	Ustekinumab	IA	IA	IA	IA	13/172	7,6 [4,1; 12,6]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	17/175	9,7 [5,8; 15,1]
Vedolizumab NCT00783718 GEMINI 1 [16,60]	52	Vedolizumab	28/309	9,1 [6,1; 12,8]	44/266	16,5 [12,3; 21,6]	77/620	12,4 [9,9; 15,3]
		Placebo	12/76	15,8 [8,4; 26,0]	7/63	11,1 [4,6; 21,6]	37/275	13,5 [9,7; 18,1]
Vedolizumab NCT02039505 Motoya 2019 [50]	10	Vedolizumab (i.v.)	IA	IA	IA	IA	10/164	6,1 [3,0; 10,9]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	4/82	4,9 [1,3; 12,0]
Vedolizumab NCT02611830 VISIBLE 1 [17]	52	Vedolizumab i.v.	IA	IA	IA	IA	7/54	13,0 [5,4; 24,9]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	6/56	10,7 [4,0; 21,9]
		Vedolizumab s.c.	IA	IA	IA	IA	10/106	9,4 [4,6; 16,7]

\* Den procentvise andel af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, samt tilhørende konfidensinterval er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal. IA: Ikke angivet; KI: Konfidensinterval.

## 12.9 Bilag 9: Data vedr. livskvalitet

### 12.9.1 Data vedr. livskvalitet for klinisk spørgsmål 1 (patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler)

#### *Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)*

*Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)*

I litteraturgennemgangen er fundet ét studie (PURSUIT-SC [55]), som rapporterer data for en direkte sammenligning af golimumab og placebo. I PURSUIT-SC-studiet er ændringen på IBDQ-score ved uge 6 rapporteret til at være 27,0 (SD: 33,72) for behandlingsnaive patienter i behandling med golimumab, mens ændringen var 14,8 (SD: 31,25) for patienter i behandling med placebo. Baseret på data fra PURSUIT-SC er forskellen i ændringen fra baseline på IBDQ-skalaen beregnet til at være 12,2 (95 % KI: 6,52; 17,88).

I PURSUIT-J-studiet [54] er den mediane ændring for behandlingsnaive patienter i behandling med golimumab ved uge 6 rapporteret til at være -11,0. Den mediane ændring for patienter i behandling med placebo er ikke rapporteret.

I litteraturgennemgangen er der desuden identificeret studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og – erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-1.

**Tabel 12.9-1: Oversigt over data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, ved induktionsbehandling i patientpopulationer bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				N	Gns. ændring:	N	Gns. ændring:
Probert 2003 [35]	IA	Infliximab	6	23	36 (SD: 49)	20	25 (SD: 28)
UNIFI [63]	NCT02407236	Ustekinumab	8	321	35 (SD: 31,86)	317	16,1 (SD: 31,39)
Panes 2015 [51]	NCT00787202	Tofacitinib	8	28	30,4 (SD: 39,8)	34	27,8 (SD: 29,8)

*Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling, hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret data for direkte sammenligninger for behandlingsnaive patienter i studier med treat-through design. Der er desuden ikke identificeret data for treat-through-studier med patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.

*Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

I litteraturgennemgangen er fundet ét studie (OCTAVE Sustain [56]) med en direkte sammenligning af tofacitinib og placebo. Baseret på data fra OCTAVE Sustain-studiet er forskellen i ændringen fra baseline på IBDQ-skalaen beregnet til at være 15,1 (95 % KI: 6,4; 23,8) ved uge 52. I GEMINI-1-studiet [59] blev forskellen for behandlingsnaive patienter i behandling med vedolizumab ift. placebo rapporteret som en justeret gennemsnitlig ændring på 25,9 (95 % KI: 14,6; 37,3) fra baseline frem til uge 52.

I litteraturgennemgangen er der desuden identificeret re-randomiserede studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-2.

**Tabel 12.9-2: Oversigt over data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling i patientpopulationer bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				N	Gns. ændring:	N	Gns. ændring:
GEMINI-1 [59]	NCT00783718	Vedolizumab (i.v.)	52	121	48,4 (SE: 3,4)	126	27,3 (SE: 3,3)
UNIFI [63]*	NCT02407236	Ustekinumab	52	172	-3,0 (SD: 32,89)	173	-15,1 (SD: 35,4)

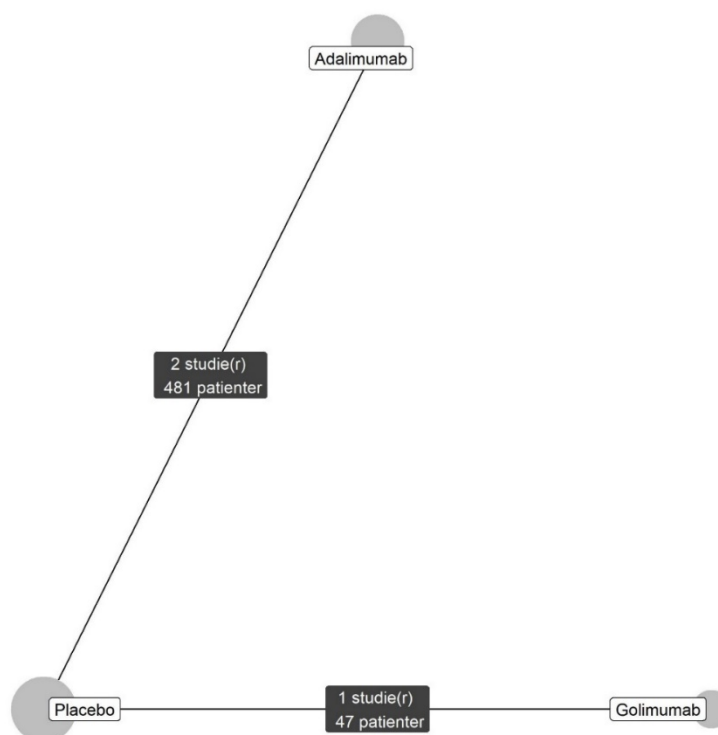
\* I UNIFI-studiet har patienterne modtaget 6 mg/kg eller 130 mg ustekinumab til uge 8, herefter 90 mg ustekinumab hver 8. eller 12. uge.

***Ændring i IBDQ  $\geq$  16 point hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)***

*Ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)*

Effekt målet ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved induktionsbehandling er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 6-8 uger. I de fundne studier [54] blev golimumab vurderet ift. ændring i IBDQ på  $\geq$  20 point, men fagudvalget har valgt at anvende disse data i vurderingen. Netværket for data er illustreret i Figur 12.9-1.

Netværksmetaanalysens P-score og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 12.9-3. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-7 og bilag 5 Tabel 12.5-7.



Figur 12.9-1: Netværksgraf for Ændring i IBDQ  $\geq 16$  point ved induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).

Tabel 12.9-3 NMA-resultater for ændring i IBDQ  $\geq 16$  point ved induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Golimumab	2,47 [1,10; 5,58] (*)	0,97	58,39 [3,87; 60,42] (*)
Adalimumab	1,25 [1,04; 1,49] (*)	0,52	9,77 [1,71; 19,40] (*)
Placebo	-	0,01	-

\* Den relative risiko eller absolutte forskel for interventionen er statistisk signifikant forskellig fra placebo

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem begge lægemidler og placebo. Der ses ingen statistisk signifikante forskelle lægemidlerne imellem.

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret studier, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq 16$  point ved induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-4.

**Tabel 12.9-4: Oversigt over data for IBDQ-ændring  $\geq 16$  efter induktionsbehandling i patientpopulationer bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*	n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*
Panes 2015 [51]	NCT00787202	Tofacitinib	8	16/33	48,5	20/48	41,7
OCTAVE induction 1 [18]	NCT01465763	Tofacitinib	8	333/476	70,0	67/122	54,9
OCTAVE induction 2 [18]	NCT01458951	Tofacitinib	8	315/429	73,4	56/112	50,0

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår IBDQ-ændring  $\geq 16$ , er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal.

*Ændring i IBDQ  $\geq 16$  point ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

I litteraturgennemgangen er fundet to studier [37,64], som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq 16$  point blandt behandlingsnaive patienter vha. direkte sammenligning af adalimumab og placebo ved uge 52. Baseret på data for disse studier er den relative risiko (RR) for adalimumab versus placebo 1,64 (95 % KI: 1,19; 2,27).

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret et treat-through-studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq 16$  point ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-5.

**Tabel 12.9-5: Oversigt over IBDQ-ændring  $\geq 16$  ved vedligeholdelsesbehandling i inkluderede treat-through-studier, som rapporterer data for patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studienavn, NCT-nummer og reference	Intervention	Komparator	Opfølgningstid, uger	Intervention		Komparator	
				n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*	n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*
VARSAITY NCT02497469 [36]	Adalimumab	Vedolizumab (i.v.)	52	163/386	42,2	199/383	52,0

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår IBDQ-ændring  $\geq 16$ , er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal.



*Ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

I litteraturgennemgangen er fundet et studie (OCTAVE Sustain [18]), som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point blandt behandlingsnaive patienter vha. direkte sammenligning af tofacitinib og placebo ved uge 52. Baseret på data for dette studie er den relative risiko (RR) for tofacitinib versus placebo 2,21 (95 % KI: 1,48; 3,29).

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret et re-randomiseret studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-6.

**Tabel 12.9-6: Oversigt over IBDQ-ændring  $\geq$  16 ved vedligeholdelsesbehandling i inkluderede re-randomiserede studier, som rapporterer data for patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq$ 16, %*	n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq$ 16, %*
OCTAVE Sustain [18]	NCT01458574	Tofacitinib	52	102/198	51,5	43/198	21,7

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår IBDQ-ændring  $\geq$  16, er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal.

***IBDQ-score  $\geq$  170 hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)***

*IBDQ-score  $\geq$  170 ved induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)*

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret data for IBDQ-score  $\geq$  170 ved induktionsbehandling for behandlingsnaive patienter.

I litteraturgennemgangen er dog identificeret studier, der rapporterer data for IBDQ-score  $\geq$  170 ved induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-7.

**Tabel 12.9-7: Oversigt over IBDQ-score  $\geq 170$  ved induktionsbehandling i patientpopulationer bestående af behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studie og reference	NCT-nummer	Intervention	Opfølgningstid, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*	n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*
OCTAVE Induction 1 [18]	NCT01465763	Tofacitinib	8	250/476	52,5%	46/122	37,7%
OCTAVE Induction 2 [18]	NCT01458951	Tofacitinib	8	212/429	49,4%	29/112	25,9%
Panes 2015 [51]	NCT00787202	Tofacitinib	8	12/33	36,4%	11/48	22,9%

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår IBDQ-score  $\geq 170$ , er beregnet ud fra studierne rapporterede n-tal.

*IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret treat-through-studier, der rapporterer data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling for behandlingsnaive patienter. I litteraturgennemgangen er dog identificeret et treat-through-studie, der rapporterer data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-8.

**Tabel 12.9-8 Oversigt over data IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling i inkluderede treat-through-studier, som rapporterer data for patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studienavn, NCT-nummer og reference	Intervention	Komparator	Tids-horisont, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*	n/N	Andel patienter med IBDQ-ændring $\geq 16$ , %*
VARSITY NCT02497469 [36]	Adalimumab	Vedolizumab (i.v.)	52	156/386	40,4	192/383	50,1

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår IBDQ-score  $\geq 170$ , er beregnet ud fra studierne rapporterede n-tal.

*IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

I litteraturgennemgangen er fundet et studie (OCTAVE Sustain [18]), som rapporterer data for andelen af behandlingsnaive patienter, der opnår IBDQ-score  $\geq 170$  vha. direkte sammenligning af tofacitinib og placebo ved uge 52. Baseret på data for dette studie er den relative risiko (RR) for tofacitinib versus placebo 2,26 (95 % KI: 1,44; 3,55).

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret et re-randomiseret studie, der rapporterer data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se nedenstående Tabel 12.9-9.

**Tabel 12.9-9: Oversigt over data IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling i inkluderede re-randomiserede studier, som rapporterer data for patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.**

Studienavn, NCT-nummer og reference	Intervention	Komparator	Tidshorizont, uger	Intervention		Placebo	
				n/N	Andel patienter med IBDQ- ændring $\geq 16$ , %*	n/N	Andel patienter med IBDQ- ændring $\geq 16$ , %*
OCTAVE NCT01458574 Sustain [18]	Tofacitinib	Placebo	52	95/198	48,0	40/198	20,2

\* Den procentvise andel af patienter, der opnår IBDQ-score  $\geq 170$ , er beregnet ud fra studienes rapporterede n-tal.

### 12.9.2 Data vedr. livskvalitet for klinisk spørgsmål 2 (patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler)

*Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)*

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret studier, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved induktionsbehandling for behandlingserfarne patienter.

Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-1.

*Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret data for direkte sammenligninger for behandlingserfarne patienter i studier med treat-through design. Der er desuden ikke identificeret data for treat-through-studier med patientpopulationer bestående af både behandlingsnaive og -erfarne patienter.

*Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

I litteraturgennemgangen er fundet ét studie (OCTAVE Sustain [56]) med en direkte sammenligning af tofacitinib og placebo. Baseret på data fra dette studie er forskellen i ændringen fra baseline på IBDQ-skalaen beregnet til at være 23 (95 % KI: 12,96; 33,04).

I GEMNI-1-studiet [59] blev forskellen for behandlingserfarne patienter i behandling med vedolizumab iv. ift. placebo rapporteret som en justeret gennemsnitlig ændring på 14,1 (95 % KI: -2,5; 30,7) fra baseline frem til uge 52.

I litteraturgennemgangen er der derudover identificeret re-randomiserede studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-2.

***Ændring i IBDQ  $\geq$  16 point hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)***

*Ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)*

I litteraturgennemgangen er fundet et studie [37], som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point blandt behandlingserfarne patienter vha. direkte sammenligning af adalimumab og placebo ved uge 8. Baseret på data for dette studie er den relative risiko (RR) for adalimumab versus placebo 1,3 (95 % KI: 0,73; 2,29).

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret studier, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-4.

*Ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

I litteraturgennemgangen er fundet et treat-through-studie [37], som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved vedligeholdelsesbehandling blandt behandlingserfarne patienter vha. direkte sammenligning af adalimumab og placebo ved uge 52. Baseret på data for dette studie er den relative risiko (RR) for adalimumab versus placebo 1,95 (95 % KI: 0,91; 4,16).

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret et treat-through-studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-5.

*Ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

I litteraturgennemgangen er fundet et re-randomiseret studie (OCTAVE Sustain [56]), som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point ved vedligeholdelsesbehandling blandt behandlingserfarne patienter vha. direkte sammenligning af tofacitinib og placebo ved uge 52.

Baseret på data for dette studie er den relative risiko (RR) for tofacitinib versus placebo 2,77 (95 % KI: 1,62; 4,76).

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret et re-randomiseret studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq 16$  point ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-6.

***IBDQ-score  $\geq 170$  hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)***

*IBDQ-score  $\geq 170$  induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)*

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved induktionsbehandling for behandlingserfarne patienter.

I litteraturgennemgangen er dog identificeret studier, der rapporterer data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-7.

*IBDQ-score  $\geq 170$  vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med treat-through design*

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret treat-through-studier, der rapporterer data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling for behandlingserfarne patienter.

I litteraturgennemgangen er dog identificeret et treat-through-studie, der rapporterer data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-8.

*IBDQ-score  $\geq 170$  vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design*

I litteraturgennemgangen er fundet et studie (OCTAVE Sustain [56]), som rapporterer data for andelen af behandlingserfarne patienter, der opnår IBDQ-score  $\geq 170$  patienter vha. direkte sammenligning af tofacitinib og placebo ved uge 52. Baseret på data for dette studie er den relative risiko (RR) for tofacitinib versus placebo 3,41 (95 % KI: 1,72; 6,77).

For OCTAVE Sustain-studiet er der desuden identificeret data for IBDQ-score  $\geq 170$  ved vedligeholdelsesbehandling for patientpopulationer bestående både af behandlingsnaive og -erfarne patienter. Disse data kan ses i Tabel 12.9-9.

## 12.10 Bilag 10: Evidensens kvalitet og GRADE



Unique ID	Study ID	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Motoya et al. 2019	NCT02039505	?	+	+	+	+	+
Panes et al. 2015	NCT00787202	+	+	+	+	+	+
Probert et al. 2003	NA	?	+	+	+	+	+
Sandborn et al. 2012	NA	+	+	+	+	+	+
GEMINI 1 (Feagan et al. 2013, 2017a & 2017b)	NCT00783718	?	+	+	+	+	+
ACT 1 (Rutgeerts et al. 2005 & Feagan et al 2007)	NCT00036439	+	+	?	+	+	+
ACT 2 (Rutgeerts et al. 2005 & Feagan et al 2007)	NCT00096655	+	+	?	+	+	+
ULTRA 1 (Reinisch et al. 2011)	NCT02407236	?	+	+	+	+	+
PURSUIT-J (Hibi et al. 2017)	NCT01863771	+	+	+	+	+	+
PURSUIT-SC (Sandborn et al. 2014a)	NCT00487539	+	+	+	+	+	+
PURSUIT-M (Sandborn et al. 2014b)	NCT00488631	+	+	+	+	+	+
OCTAVE induction 1 (Sandborn et al. 2017 & Panes et al. 2018)	NCT01465763	+	+	+	+	+	+
OCTAVE induction 2 (Sandborn et al. 2017 & Panes et al. 2018)	NCT01458951	+	+	+	+	+	+
OCTAVE SUSTAIN (Sandborn et al. 2017 & Panes et al. 2018)	NCT01458574	+	+	+	+	+	+
Jiang et al. 2015	NA	+	+	+	+	+	+
VISIBLE 1 (Sandborn et al. 2019)	NCT02611830	?	+	+	+	+	+
VARSITY (Sands et al. 2019)	NCT02497469	+	+	+	+	+	+
UNIFI (Sands et al. 2019)	NCT00385736	+	+	+	+	+	+
ULTRA 2 (Sandborn et al. 2012)	NA	+	+	+	+	+	+
Suzuki et al. 2014	NA	+	+	+	+	+	+
Kobayashi et al. 2016	Japic CTI-060298	+	+	+	+	+	+

+ Low risk  
? Some concerns  
- High risk

Figur 12.10-1: Risk of bias-vurderinger af de inkluderede studier

## 12.10.1 GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 1

Tabel 12.10-1: Adalimumab compared to placebo

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
3	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/370	-/371	RR 1.62 (1.03 to 2.56)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 MODERATE	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studier med treat-through design</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	-/287	-/177	RR 2.25 (1.10 to 4.61)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige uønskede hændelser (længst mulig opfølgningstid)</b>												

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	-/400	-/319	<b>RR 0.87</b> (0.41 to 1.85)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studier med treat-through design</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	-/327	-/241	<b>RR 1.70</b> (1.24 to 2.35)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Livskvalitet: IBDQ-ændring ≥ 16 point; studier med treat-through design</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	-/240	-/241	<b>RR 1.64</b> (1.19 to 2.27)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT




CI: Confidence interval; RR: Risk ratio



Explanations

- a. RoB: er overordnet vurderet lav.b. Konfidensintervallet er tæt på at overlappe 1.
- c. Konfidensintervallet overlapper 1.



**Tabel 12.10-2: Golimumab compared to placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Golimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	-/253	-/251	<b>RR 2.79</b> (1.39 to 5.58)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 MODERATE	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studier med re-randomisering</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/91	-/96	<b>RR 1.87</b> (0.72 to 4.85)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige uønskede hændelser (længst mulig opfølgningstid)</b>												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/517	-/517	<b>RR 0.83</b> (0.40 to 1.73)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 MODERATE	CRITICAL

No of studies	Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Golimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studier med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	not serious <sup>c</sup>	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	-/32	-/31	<b>RR 3.87</b> (1.66 to 9.03)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 HIGH	IMPORTANT
<b>Livskvalitet: IBDQ ændring ≥ 16 point; studier med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	not serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>d</sup>	serious <sup>e</sup>	none	-/20	-/27	<b>RR 2.47</b> (1.10 to 5.58)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Kun ét studie.

b. Konfidensintervallet overlapper 1.

c. RoB: er overordnet vurderet lav.

d. Forskellige effektmål: ændring på >= 20 IBDQ-point. Effektmålet er således målt mere stringent for golimumab.

e. Konfidensintervallet er tæt på at overlappe 1.

**Tabel 12.10-3: Infliximab compared to placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
4	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	-/387	-/389	<b>RR 2.80</b> (1.91 to 4.09)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studier med treat-through design</b>												
1	randomised trials	not serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	not serious	none	-/70	-/79	<b>RR 2.90</b> (1.29 to 6.53)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige uønskede hændelser (længst mulig opfølgningstid)</b>												
4	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>d</sup>	none	-/387	-/389	<b>RR 0.76</b> (0.44 to 1.32)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studier med treat-through design</b>												
1	randomised trials	not serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	not serious	none	-/121	-/121	<b>RR 2.50</b> (1.63 to 3.83)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. ACT1 og ACT2: RoB vurderet: some concerns. Dette skyldes primært den uklare risiko for attrition bias forårsaget af andel af patienter, der ikke tages med i analyserne.
- b. ACT1: RoB vurderet: some concerns. Dette skyldes primært den uklare risiko for attrition bias forårsaget af andel af patienter, der ikke tages med i analyserne.
- c. Kun ét studie.
- d. Konfidensintervallet overlapper 1.

**Tabel 12.10-4: Ustekinumab compared to placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/147	-/151	<b>RR 1.85</b> (0.89 to 3.84)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studie med re-randomiseret design</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/95	-/84	<b>RR 1.44</b> (0.53 to 3.91)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studie med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/95	-/84	<b>RR 1.53</b> (0.51 to 4.64)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT





CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Kun ét studie.

b. Konfidensintervallet overlapper 1.

**Tabel 12.10-5: Vedolizumab compared to placebo**


No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vedolizumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	-/209	-/117	<b>RR 2.52</b> (1.28 to 4.98)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 MODERATE	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studie med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	-/39	-/43	<b>RR 1.93</b> (0.59 to 6.35)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	CRITICAL
<b>Alvorlige uønskede hændelser (længst mulig opfølgningstid)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	-/309	-/76	<b>RR 0.57</b> (0.20 to 1.62)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	CRITICAL
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studier med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	-/72	-/79	<b>RR 2.48</b> (0.79 to 7.76)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. I begge studier er re-randomisering af patienter sket ud fra behandlingsrespons.
- b. I GEMINI 1 er re-randomiseringen af patienter sket ud fra behandlingsrespons på vedolizumab.
- c. Kun ét studie.
- d. Konfidensintervallet overlapper 1.

**Tabel 12.10-6: Tofacitinib compared to placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	-/417	-/104	<b>RR 1.89</b> (1.01 to 3.53)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	 MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Konfidensintervallet er meget tæt på at overlape 1.

Indirekte sammenligninger

Tabel 12.10-7: Infliximab vs. adalimumab

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Adalimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab		⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Adalimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Infliximab vs. Adalimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Adalimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Infliximab vs. Adalimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	-
-	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	

**Tabel 12.10-8: Infliximab vs. golimumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Golimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Golimumab		⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Golimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Golimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Infliximab vs. Golimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Golimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Golimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Golimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Infliximab vs. Golimumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Golimumab	-	-
-	-	⊕⊕○○ LAV	-	



**Tabel 12.10-9: Infliximab vs. ustekinumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Ustekinumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab		⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Ustekinumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Infliximab vs. Ustekinumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Ustekinumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Infliximab vs. Ustekinumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-10: Infliximab vs. vedolizumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. vedolizumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab		⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. vedolizumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV VERY LOW	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Infliximab vs. vedolizumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. vedolizumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Infliximab vs. vedolizumab	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	-
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-11: Infliximab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Tofacitinib	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Tofacitinib	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Infliximab vs. Tofacitinib	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Infliximab vs. Tofacitinib	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Infliximab vs. Tofacitinib	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
-	-	-	-	

**Table 12.10-12: Golimumab vs. adalimumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. Adalimumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab		⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. Adalimumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Golimumab vs. Adalimumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. Adalimumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Golimumab vs. Adalimumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	

**Tabel 12.10-13: Golimumab vs. ustekinumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. Ustekinumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. Ustekinumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Golimumab vs. Ustekinumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. Ustekinumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Golimumab vs. Ustekinumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	

**Tabel 12.10-14: Golimumab vs. vedolizumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. vedolizumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab		⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. vedolizumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte Golimumab vs. vedolizumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte Golimumab vs. vedolizumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte Golimumab vs. vedolizumab	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. vedolizumab	-	-
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	

**Tabel 12.10-15: Golimumab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering	
			indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		⊕⊕⊕○ MODERAT
Golimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Golimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Golimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Golimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Golimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Golimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	

**Tabel 12.10-16: Adalimumab vs. vedolizumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab		⊕⊕⊕○ MODERAT
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV	-	



**Tabel 12.10-17: Adalimumab vs. ustekinumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab		⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	-	

**Tabel 12.10-18: Adalimumab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering	
			indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		⊕⊕⊕○ MODERAT
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	-	

**Tabel 12.10-19: Vedolizumab vs. ustekinumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab		⊕⊕○○ LAV
Vedolizumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Vedolizumab vs. Ustekinumab				
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
Vedolizumab vs. Ustekinumab				
-	⊕○○○ MEGET LAV	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Vedolizumab vs. Ustekinumab				
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
Vedolizumab vs. Ustekinumab				
-	⊕○○○ MEGET LAV	-	-	

**Tabel 12.10-20: Vedolizumab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering	
			indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		⊕⊕⊕○ MODERAT
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	⊕○○○ MEGET LAV	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	⊕○○○ MEGET LAV	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	⊕○○○ MEGET LAV	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-21: Ustekinumab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering	
			indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		⊕⊕○○ LAV
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	

## 12.10.2 GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 2

Tabel 12.10-22: Adalimumab compared to placebo

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/98	-/101	RR 1.33 (0.51 to 3.42)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studier med treat-through design</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	-/40	-/59	RR 2.46 (0.62 to 9.71)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studier med treat-through design</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/98	-/101	RR 1.55 (0.73 to 3.27)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Kun ét studie.

b. Konfidensintervallet overlapper 1.

c. Konfidensintervallet overlapper 1 og er forholdsvis bredt.

**Tabel 12.10-23: Ustekinumab compared to placebo**

No of studies	Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ustekinumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious <sup>b</sup>	none	-/166	-/161	RR 10.18 (2.43 to 42.73)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studie med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	-/70	-/88	RR 1.44 (0.75 to 2.74)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studie med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	-/70	-/88	RR 1.13 (0.65 to 1.97)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio




Explanations

a. Der nedgraderes et niveau, da der kun er ét studie.

b. Konfidensintervallet er meget bredt, men indeholder kun positive konklusioner, hvorfor der ikke nedgraderes.

c. Konfidensintervallet overlapper 1. Der nedgraderes et niveau, da konfidensintervallet indeholder både positive og negative konklusioner.

**Tabel 12.10-24: Vedolizumab compared to placebo**

№ of studies	Study design	Certainty assessment					№ of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vedolizumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/167	-/104	RR 1.47 (0.59 to 3.65)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 LOW	CRITICAL
<b>Systemisk steroidfri remission (uge 52); studie med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none	-/26	-/23	RR 5.31 (0.69 to 40.87)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	CRITICAL
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52); studie med re-randomisering</b>												
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	not serious	not serious <sup>f</sup>	none	-/43	-/38	RR 5.30 (1.69 to 16.61)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- I begge studier er re-randomisering af patienter sket ud fra behandlingsrespons.
- Konfidensintervallet overlapper 1.
- I GEMINI 1 er re-randomiseringen af patienter sket ud fra behandlingsrespons på vedolizumab.
- Kun ét studie.
- Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.
- Konfidensintervallet overlapper ikke én, men det er forholdsvis bredt.



**Tabel 12.10-25: Tofacitinib compared to placebo**

№ of studies	Certainty assessment						№ of patients		Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	none	-/488	-/130	RR 10.23 (2.05 to 51.10)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Meget bredt konfidensinterval.

Indirekte sammenligninger

Tabel 12.10-26: Adalimumab vs. ustekinumab

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab		⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	-	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Placebo vs. Ustekinumab	Placebo vs. Ustekinumab	-	⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-	-
Adalimumab vs. Ustekinumab				
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-27: Adalimumab vs. vedolizumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Vedolizumab vs. Placebo		⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	-
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	-	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	-
Adalimumab vs. Vedolizumab				
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-28: Adalimumab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering	
			indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		⊕⊕○○ LAV
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Adalimumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-29: Ustekinumab vs. vedolizumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab		⊕⊕○○ LAV
Ustekinumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕○○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕○○○ MEGET LAV
Ustekinumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	-
Ustekinumab vs. Vedolizumab				
-	-	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	⊕⊕○○ LAV
Ustekinumab vs. Vedolizumab				
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab	-	-
Ustekinumab vs. Vedolizumab				
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-30: Ustekinumab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering	
			indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		
Ustekinumab vs. Tofacitinib			⊕⊕⊕○	MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Ustekinumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	

**Tabel 12.10-31: Vedolizumab vs. tofacitinib**

Sikkerhedsvurdering per studie			Samlet sikkerhedsvurdering	
			indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib		
Vedolizumab vs. Tofacitinib			⊕⊕○○	LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-	
<b>Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	⊕○○○ MEGET LAV	-	-	
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	
<b>Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	⊕⊕○○ LAV	-	-	
<b>Livskvalitet</b>				
Direkte	Vedolizumab vs. Placebo	Placebo vs. Tofacitinib	-	-
Vedolizumab vs. Tofacitinib				
-	-	-	-	

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)