

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa

*Direkte indplacering af mirikizumab til
patienter med moderat til svær colitis ulcerosa*

Tillæg



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 rangeringer 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 rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende 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	22. februar 2024
-------------------------	------------------

Ikrafttrædelsesdato	22. februar 2024
----------------------------	------------------

Dokumentnummer	188754
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	10
1. Baggrund	11
1.1 Mirikizumab	12
2. Metode.....	13
3. Resultater	13
3.1 Studie- og populationskarakteristik	13
3.1.1 Medicinrådets vurdering af studie og population	16
3.2 Databehandling og analyse.....	16
3.2.1 Vedr. netværksmetaanalyser	16
3.2.2 Vedr. studiedesigns.....	16
3.2.3 Vedr. SAE's	17
3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål	17
3.3.1 BMSL-naive patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter (kritisk effektmål)	17
3.3.2 BMSL-naive patienter: Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (kritisk effektmål)	21
3.3.3 BMSL-naive patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)	25
3.3.4 BMSL-naive patienter: Livskvalitet (vigtigt effektmål)	28
3.3.5 Bivirkninger hos BMSL-naive og -erfarne patienter som samlet population (vigtigt effektmål)	31
3.3.6 Risiko for bias	33
3.3.7 Fra evidens til anbefaling BMSL-naive patienter	34
3.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål	34
3.4.1 BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk effektmål)	34
3.4.2 BMSL-erfarne patienter: Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter (kritisk effektmål).....	37
3.4.3 BMSL-erfarne patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)	39
3.4.4 BMSL-erfarne patienter: Livskvalitet	42
3.4.5 Bivirkninger hos BMSL-erfarne og -naive som samlet population.....	43
3.4.6 Risk of bias	43
3.4.7 Fra evidens til anbefaling BMSL-erfarne patienter	43
3.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler	44
3.6 Øvrige forhold	44
4. Referencer	45



5.	Sammensætning af fagudvalg	46
6.	Versionslog	47
7.	Bilag.....	48
7.1	Kliniske spørgsmål.....	48
7.2	Cochrane – risiko for bias.....	50
7.3	Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1.....	51
7.4	Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 1	55
7.5	Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2.....	59
7.6	Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 2	62
7.7	Oversigt over bivirkninger for mirikizumab	65
7.8	Cancerrisiko	66

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. februar 2024



Medicinrådets anbefaling vedr. biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til patienter med 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-naive patienter)

Medicinrådet vurderer, at mirikizumab skal indplaceres under 'Overvej' for BMSL-naive patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Mirikizumab er dermed ligestillet med adalimumab og ustekinumab til denne patientgruppe.

Indplacering af mirikizumab fremgår af Tabel 0-1 og sker på baggrund af data og kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.



Tabel 0-1. BMSL-naive patienter: Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som opfylder kriterierne for behandling

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis
Anvend Mindst 70 %* skal anvende det billigste af de ligestillede lægemidler (førstevalget i lægemiddelrekommandationen)	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.
	Mirikizumab Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 4 og 8. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 200 mg hver 4. 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.
Anvend ikke rutinemæssigt [‡]	Filgotinib Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. 200 mg én gang dagligt.
	Ozanimod Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. Dag 1-4: 0,23 mg én gang dagligt. Dag 5-7: 0,46 mg én gang dagligt. Dag 8 og derefter: 0,92 mg én gang dagligt.
	Tofacitinib Induktionsdosis: P.o. 10 mg to gange dagligt i 8 uger. Vedligeholdelsesdosis: P.o. 5 mg to gange dagligt.
	Upadacitinib Induktionsdosis: P.o. 45 mg én gang dagligt i 8 uger (op til 16 uger ved forlænget induktion) Vedligeholdelsesdosis: P.o. 15 mg eller 30 mg én gang dagligt.

Lægemidlerne er oplistet i alfabetisk rækkefølge indenfor hver kategori.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der forventes behandlet med det lægemiddel, som bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

** Lægemidlerne er ligestillede.

‡ Der er ikke taget stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles. Eventuelt valg af disse lægemidler vil afhænge af en klinisk vurdering.



Patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Medicinrådet vurderer, at mirikizumab skal indplaceres under 'Anvend' for BMSL-erfarne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Mirikizumab er dermed ligestillet med adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab og vedolizumab til denne patientgruppe. Indplacering af mirikizumab fremgår af Tabel 0-2 og sker på baggrund af data og kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.



Tabel 0-2. BMSL-erfarne patienter: Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som opfylder kriterierne for behandling

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis
Anvend	Adalimumab Induktionsdosis: S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
Mindst 70 %* skal anvende det billigste af de ligestillede lægemidler (førstevalget i lægemiddelrekommandationen)	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.
	Mirikizumab Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 4 og 8. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 200 mg hver 4. 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.
	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 [‡]	Filgotinib Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. 200 mg en gang dagligt.
	Ozanimod Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. Dag 1 – 4: 0,23 mg én gang dagligt. Dag 5-7: 0,46 mg én gang dagligt. Dag 8 og derefter: 0,92 mg én gang dagligt.
	Tofacitinib Induktionsdosis: P.o. 10 mg to gange dagligt i 8 uger. Vedligeholdelsesdosis: P.o. 5 mg to gange dagligt.
	Upadacitinib Induktionsdosis: P.o. 45 mg én gang dagligt i 8 uger (op til 16 uger ved forlænget induktion). Vedligeholdelsesdosis: P.o. 15 mg eller 30 mg én gang dagligt.

Lægemidlerne er angivet i alfabetisk rækkefølge indenfor hver kategori.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der forventes behandlet med det lægemiddel, som bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

[‡] Der er ikke taget stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles. Eventuelt valg af disse lægemidler vil afhænge af den kliniske vurdering af den enkelte patient.



Øvrige forhold vedr. mirikizumab

For mirikizumab gælder de samme overvejelser som for de øvrige lægemidler vedr. initiering, skift, seponering samt monitorering af behandling. Disse overvejelser er beskrevet i behandlingsvejledningens afsnit 7, som kan læses [her](#). Der foreligger endnu ikke erfaring fra dansk klinisk praksis vedr. interval- og dosisjustering for mirikizumab.



Begreber og forkortelser

BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
BMSL-erfarne:	Patienter, der tidligere har modtaget biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
BMSL-naive:	Patienter, der ikke tidligere har modtaget biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
EBS:	<i>Endoscopy/Bleeding/Stool frequency</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
I.v.:	Intravenøs
IBDQ:	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IL-23:	Interleukin-23
JAK:	Janus kinase
MCS:	<i>Mayo Clinic Score</i>
PGA:	<i>Physician's Global Assessment</i>
PICO:	<i>Population Intervention Comparator Outcome</i>
RBS:	<i>Rectal Bleeding Score</i>
S.c.:	Subkutan
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious adverse event</i>)
SD:	Standardafvigelse
SFS:	<i>Stool Frequency Score</i>
Steroidfri:	Intet brug af glukokortikosteroider



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Eli Lillys ansøgning vedr. vurdering af mirikizumab. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af mirikizumab i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa hos patienter med moderat til svær colitis ulcerosa ([Inflammatoriske tarmsygdomme \(colitis ulcerosa\) \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)).

Mirikizumab sammenlignes med de lægemidler, der indgår i denne behandlingsvejledning. Tre andre lægemidler (filgotinib, ozanimod og upadacitinib) er for nyligt også blevet indplaceret i denne behandlingsvejledning, og tillæg vedr. disse lægemidlers placering kan findes på Medicinrådets hjemmeside. De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 1 og 2 i Medicinrådets behandlingsvejledning:

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?

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?

I Tabel 1-1 ses de effektmål, der anvendt til at besvare de kliniske spørgsmål.

Tabel 1-1. Liste over effektmål, deres vigtighed, deres måleenhed og deres 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 ≤ 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 ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Bivirkninger*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser	5 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	



Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Mukosal heling vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Vigtigt	Andel patienter med endoskopisk subscore ≤ 1	10 procentpoint
Livskvalitet*	Vigtigt	Andel patienter, der opnår score ≥ 170 på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procentpoint
		Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	16 point

* For disse effekt mål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For informationer yderligere information vedr. sygdommen og PICO henvises til protokollen på Medicinrådets hjemmeside.

1.1 Mirikizumab

Mirikizumab er et humaniseret IgG4 anti-IL-23-antistof, som hæmmer interaktionen mellem IL-23 og dets receptor [1]. IL-23 påvirker differentiering, ekspansion og overlevelse af T-celleundergrupper og innate immuncelleundergrupper, som har vigtige roller i inflammationsprocessen ved colitis ulcerosa.

Mirikizumab med handelsnavnet Omvoh har indikation til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkelig respons på, mistet respons på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller biologisk behandling.

Produktresuméet [2] angiver følgende dosering:

Induktionsdosis: Induktionsdosis er 300 mg ved intravenøs infusion i mindst 30 minutter i uge 0, 4 og 8.

Vedligeholdelsesdosis: Vedligeholdelsesdosis er 200 mg (dvs. to fyldte injektionssprøjter eller to fyldte penne) ved subkutan injektion hver 4. uge efter afslutning af induktionsdoseringen.

Patienterne skal vurderes efter den 12 uger lange induktionsdosering, og hvis der er tilstrækkelig terapeutisk respons, skal der skiftes til vedligeholdelsesdosis. For patienter, som ikke opnår tilstrækkelig terapeutisk fordel i uge 12 af induktionsdoseringen, kan mirikizumab 300 mg ved intravenøs infusion fortsættes i uge 12, 16 og 20 (udvidet induktionsbehandling). Hvis der opnås terapeutisk fordel med den yderligere intravenøse behandling, kan patienterne påbegynde subkutan vedligeholdelsesdosering med mirikizumab (200 mg) hver 4. uge med start i uge 24. Mirikizumab skal seponeres hos



patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk fordel ved længerevarende induktionsbehandling i uge 24.

2. Metode

Eli Lilly har indsendt dokumentation i form af publicerede data, der kan anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Medicinrådet har valgt selv at foretage de statistiske analyser, som danner grundlag for sammenligningen mellem mirikizumab og komparatorerne. Se desuden afsnit 5.2 (Databehandling og analyse).

3. Resultater

3.1 Studie- og populationskarakteristik

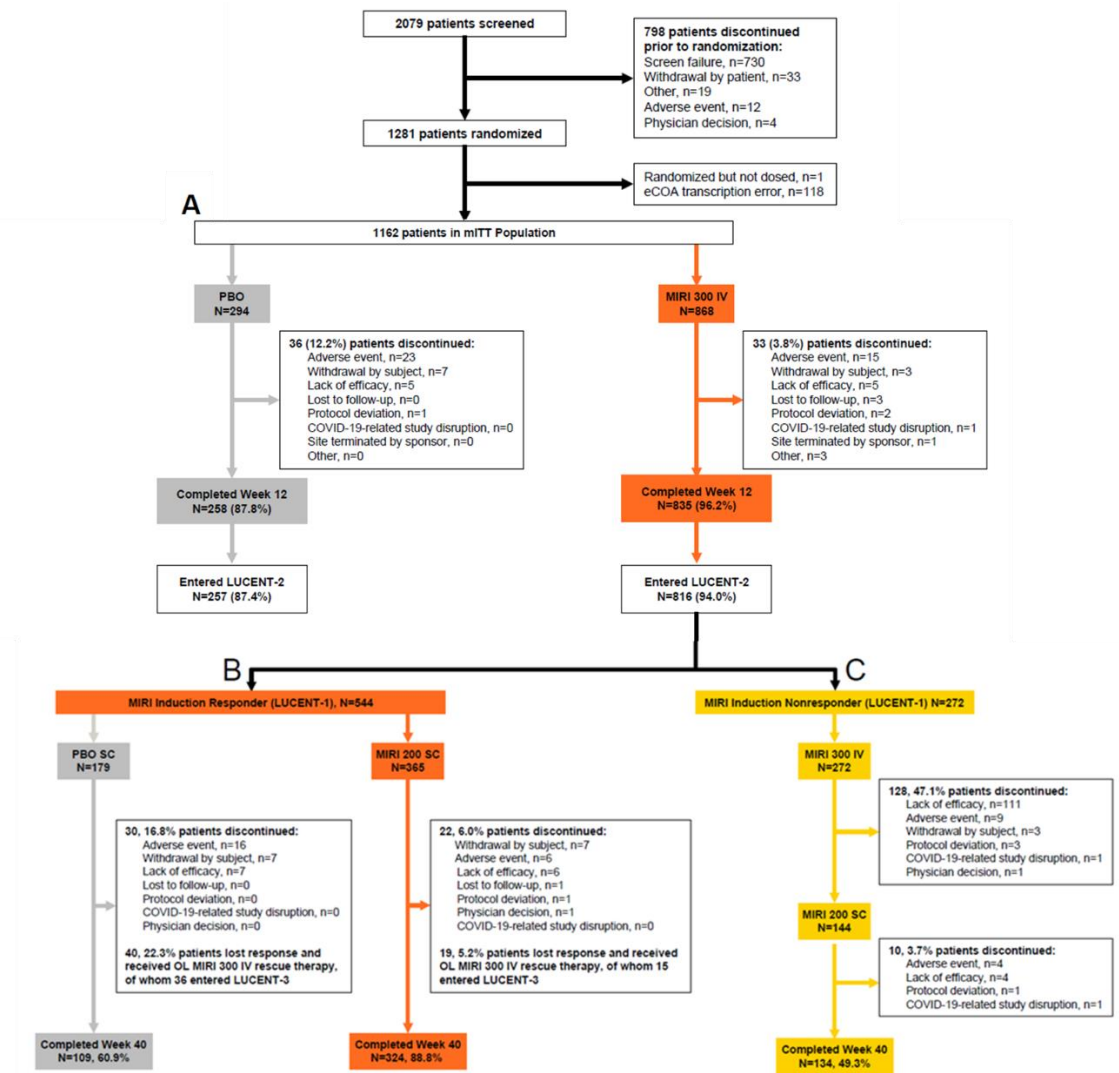
Denne vurdering tager udgangspunkt i den evidens, der er anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning. For studie- og baselinekarakteristik af tidligere studier henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning, til Medicinrådets tillæg vedr. filgotinib, ozanimod og upadacitinib samt Medicinrådets vurdering af ozanimod. For mirikizumab inkluderes de kliniske studier LUCENT-1 og LUCENT-2 (Tabel 0-1) [3]. Produktresuméer for mirikizumab og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning samt tillæg hertil, er også anvendt.

Tabel 3-1: Oversigt over mirikizumab-studier

Studienavn, publikation	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendelse
LUCENT-1, D'Haens et al. 2023	Voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa	Mirikizumab 300 mg i.v. hver fjerde uge i 12 uger (n=868)	Placebo (n=294)	Klinisk remission (uge 12) Mukosal remission (uge 12) Livskvalitet (uge 12) Bivirkninger (uge 1-12)	Klinisk spørgsmål 1 og 2
LUCENT-2, D'Haens et al. 2023	Voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, som havde klinisk respons i mirikizumab-armen i LUCENT-1	Mirikizumab 200 mg s.c. hver fjerde uge i 40 uger (n=365)	Placebo (n=179)	Klinisk remission (uge 52 fra start af LUCENT-1) Steriodfri remission (uge 52) Mukosal remission (uge 52) Livskvalitet (uge 52) Bivirkninger (uge 13-52)	Klinisk spørgsmål 1 og 2



Herunder er skitseret studiedesign og sammenhæng mellem induktionsstudiet og vedligeholdelsesstudiet i mirikizumabs kliniske studieprogram i fase 3 (Figur 1). Resultatet fra begge studier og faser er publiceret i D'Haens et al. 2022 [3].



Figur 1. Flowchart for LUCENT-1 og LUCENT-2. Effektanalyser af LUCENT-1 var baseret på mITT population i panel A. Effektanalyser af LUCENT-2 var baseret på den randomiserede population i panel B.

LUCENT-1 undersøgte effekt og sikkerhed ved 12-ugers induktionsbehandling med mirikizumab 300 mg i.v. hver fjerde uge sammenlignet med placebo. Patienter, der var i mirikizumab-armen i LUCENT-1 og opnåede klinisk respons ved uge 12, kunne indgå i LUCENT-2, som undersøgte effekt og sikkerhed ved 40-ugers vedligeholdelsesbehandling med mirikizumab 200 mg s.c. hver fjerde uge sammenlignet med placebo.



LUCENT-1 og LUCENT-2 var dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede fase-3-studier. I LUCENT-1 blev patienterne randomiseret 3:1 til hhv. mirikizumab og placebo, og i LUCENT-2 blev patienterne randomiseret 2:1 til hhv. mirikizumab og placebo. Patienterne, der indgik i studier, kunne behandles med kortikosteroider, aminosalicylsyre, mercaptopurin, azathioprin og methotrexat i stabile doser. Administration af orale kortikosteroider blev holdt stabil gennem LUCENT-1, mens nedtrapning blev tilstræbt i LUCENT-2.

Patienterne, der kunne indgå i studierne, var 18-80 år og havde moderat til svær colitis (minimum en modificeret Mayo-score på 4 og en endoskopisk score på minimum 2). Patienterne skulle have haft utilstrækkelig respons, tab af respons eller intolerance overfor kortikosteroider, immunsuppressiva, biologisk behandling eller JAK-inhibitor. Patienter med tidligere behandling anti-IL-12- eller anti-IL-23-antistoffer eller med manglende respons til ≥ 3 biologiske lægemidler kunne ikke indgå i studierne. Tidligere svigt af behandling med mindst et biologisk middel var registreret hos 39,8 % i placebo-armen og 41,5 % i mirikizumab-armen. Baselinekarakteristika for patienterne fremgår tabel 5-2.

Tabel 3-2: Baselinekarakteristika i LUCENT-1 og LUCENT-2

	LUCENT-1		LUCENT-2	
	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab	Placebo
Patienter, n	868	294	365	179
Alder, år, gennemsnit (sd)	42,9 (13,9)	41,3 (13,8)	43,4 (14,2)	41,2 (12,8)
Køn, mænd, n (%)	530 (61,1)	165 (56,1)	104 (58,1)	214 (58,6)
Vægt, kg, gennemsnit (sd)	72,6 (17,3)	70,9 (16,7)	71,8 (17,3)	72,4 (17,2)
BMI, m²/kg, gennemsnit (sd)	25,0 (5,4)	24,5 (5,1)	24,9 (5,4)	24,8 (5,2)
Varighed af UC, år, gennemsnit (sd)	7,2 (6,7)	6,9 (7,0)	6,9 (7,1)	6,7 (5,6)
Modificeret Mayo-score, gennemsnit (sd)	6,5 (1,3)	6,5 (1,3)	6,5 (1,3)	6,6 (1,2)
Steroid-behandling, n (%)	351 (40,4)	113 (38,4)	135 (37,0)	68 (38,0)
Immunomodulatorer, n (%)	211 (24,3)	69 (23,5)	78 (21,4)	39 (21,8)

Forkortelser: BMI = body mass index, sd = standard deviation, UC = ulcerative colitis.

I LUCENT-1 blev effektmålene vurderet ved uge 12 (bivirkninger uge 1-12) for 94,0 % i mirikizumab-armen og 87,4 % i placebo-armen. I LUCENT-2 blev effektmålene vurderet ved uge 52 fra start af LUCENT-1 (bivirkninger i uge 13-52) for 88,8 % i mirikizumab-armen og 60,9 % i placebo-armen. Patienter, som stoppede med at få den



randomiserede behandling (primært pga. bivirkninger, "lack of efficacy", "withdrawal by subject" eller tab af respons), blev analyseret som ikke-responderer.

Studiernes primære effektmål var klinisk remission ved uge 12 i LUCENT-1 og ved uge 52 i LUCENT-2. ITT-analyser af intenderede effekter inkluderede alle patienter, som var blevet randomiseret undtagen 118 LUCENT-1-patienter, hvis score for rektal blødning var blevet vurderet ved et skema med en transskriptionsfejl, og 1 LUCENT-1-patient, hvis randomiserede lægemiddel ikke var blevet doseret.

3.1.1 Medicinrådets vurdering af studie og population

Relevante baselinekarakteristika er ligeligt fordelt mellem armene. Medicinrådet vurderer, at baselinekarakteristika i LUCENT-1 stemmer tilstrækkeligt overens med baselinekarakteristika i andre studier af BMSL-lægemidler til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa og med karakteristika af danske patienter, selvom der er en relativt stor andel i steroidbehandling ved baseline i LUCENT-1 og LUCENT-2. Det er bekymrende for studiets kvalitet, at 118 patienter er ekskluderet grundet fejl.

3.2 Databehandling og analyse

3.2.1 Vedr. netværksmetaanalyser

Da der ikke findes direkte sammenligninger af mirikizumab og de øvrige lægemidler, har Medicinrådet udført en indirekte komparativ analyse på baggrund af data for mirikizumab og de data, der ligger til grund for udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning inkl. tillæg for upadacitinib, ozanimod og filgotinib. De statistiske analyser følger fremgangsmåden, der er anvendt i behandlingsvejledningen. Mirikizumab er sammenlignet med de andre BMSL-lægemidler via relativ risiko, absolut risiko og P-scorer estimeret gennem en *random effects* frekventistisk netværksmetaanalyse. En P-score kan fortolkes som den gennemsnitlige sandsynlighed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler [4]. P-scoren siger dog ikke noget om, hvorvidt forskellen mellem lægemidlerne er statistisk signifikant eller klinisk relevant. På baggrund af en vurdering af de kliniske data og resultater fra netværksmetaanalysen er der for hvert effektmål foretaget en inddeling af lægemidlerne i to grupper, hvor der tages hensyn til niveauforskel i P-scores og den estimerede absolutte effektforskel vs. placebo. I grupperingen indgår således både statistiske elementer og en klinisk faglig vurdering af effektforskelle.

Formålet med grupperingerne af lægemidlerne indenfor hvert enkelt effektmål er at øge transparensen vedrørende de samlede anbefalinger. De er således ikke tænkt som vejledning til klinisk beslutningstagning.

3.2.2 Vedr. studiedesigns

RCT-studier af colitis ulcerosa anvender enten et såkaldt *treat-through*-design, hvor både tildeling af vedligeholdelsesbehandling og induktionsbehandling er baseret på randomisering inden start af induktionsbehandling eller re-randomisering, hvor



vedligeholdelsesbehandlingen randomiseres til patienter, der haft klinisk respons på induktionsbehandling med BMSL. Dermed er effekten af induktionsbehandling en del af forskellen mellem placebo- og BMSL-gruppe efter vedligeholdelsesbehandling i *treat-through*-studier, men ikke i re-randomiserede studier.

I behandlingsvejledningen var data for *treat-through*-studier og re-randomiserede studier analyseret særskilt på nær for klinisk remission efter induktionsbehandling (eftersom det måles inden re-randomisering) og alvorlige uønskede hændelser. I LUCENT-2 re-randomiseres patienterne til mirikizumab, og derfor er analyser af effektmål efter vedligeholdelsesbehandling baseret på *treat-through*-studier ikke blevet opdateret i forbindelse med dette tillæg.

3.2.3 Vedr. SAE's

Medicinrådet har tidligere lavet netværksmetaanalyser for SAEs, som anført i protokollen. Der har dog været flere udfordringer med analyserne grundet forskellige populationer, studiedesign, opfølgningstid og effektmålets anvendelighed for denne sygdom. Ved at måle på andel, der oplever SAE's, ses ofte ikke en forskel til placebo, fordi sygdommen i sig selv også giver ophav til SAE fx i form af flere indlæggelser i placeboarmen. Medicinrådet har derfor i tidligere vurderinger tillagt den kvalitative gennemgang af de enkelte bivirkningstyper og sværhedsgrader mest vægt. Medicinrådet vurderer, at en kvalitativ gennemgang af bivirkninger er tilstrækkelig, og undlader derfor at analysere effektmålet 'SAE' vha. netværksmetaanalyser.

3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål

3.3.1 BMSL-naive patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter (kritisk effektmål)

Måling af klinisk remission

Medicinrådet har vurderet, at data frem til uge 12 kan benyttes til vurdering af effektmålet. I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som opnåelse af total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0. Flere af de inkluderede studier har dog ikke medtaget rektal blødningsscore i deres definition af klinisk remission efter induktionsbehandling. Derudover varierer det, hvornår klinisk remission er vurderet (uge 6-12). I mirikizumab-studierne er effektmålet for klinisk remission målt ved uge 12 og defineret ved en modificeret Mayo-score: afføringsfrekvens-subscore på 0 eller reduktion til 1 fra ≥ 2 ved baseline, rektal blødningssubscore på 0 og en endoskopisk subscore på 0 eller 1. Den modificerede Mayo-score afviger fra den fulde Mayo-score, ved at Physician's Global Assessment (PGA) score (normal-svær; 0-3 point) ikke indgår. Den modificerede Mayo-score går fra 0-9 (**Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**).



Tabel 3-3: Overblik over MAYO-scorens delelementer, og hvilke som indgår i den modificerede Mayo-score

Score system	SFS (0-3)	RBS (0-3)	PGA (0-3)	Endoscopy (0-3)	Score range
Full Mayo	x	x	x	X	0-12
Modified Mayo	x	x		x	0-9

Mirikizumab vs. placebo

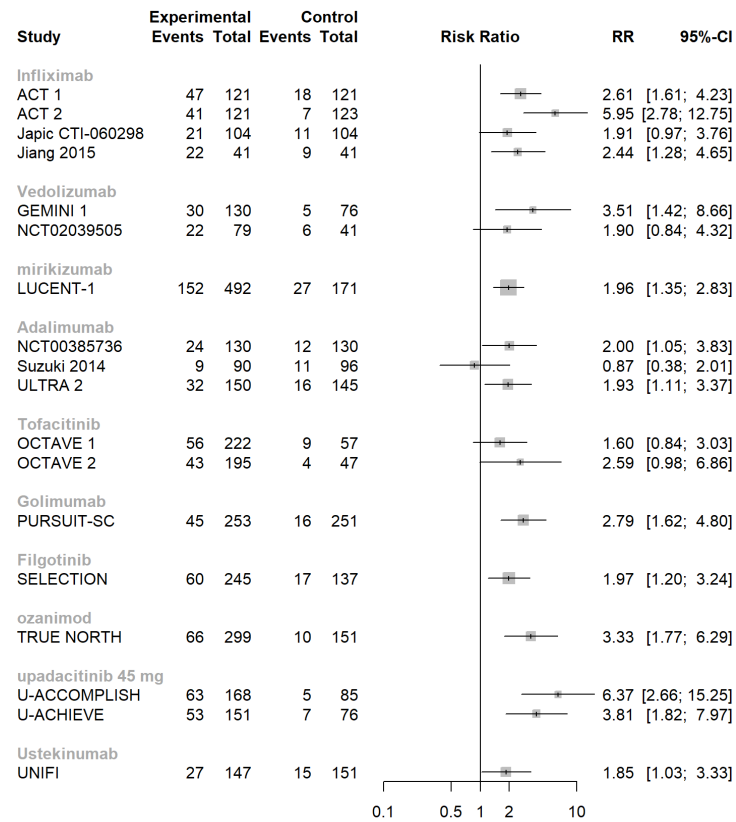
Der ses en klinisk relevant effekt af mirikizumab overfor placebo efter induktionsbehandling (Tabel 3-4).

Tabel 3-4: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission ved uge 12 for mirikizumab 300 mg hver fjerde uge vs. placebo

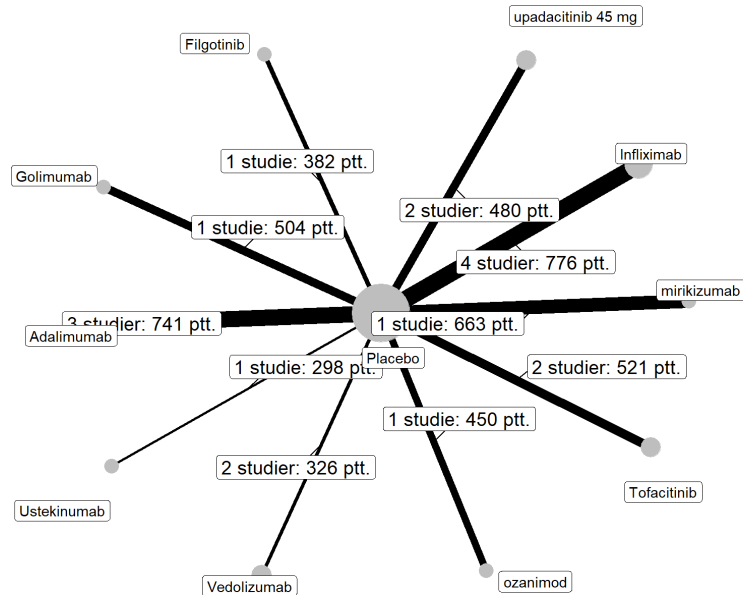
Studie	Remission i mirikizumab-arm (N=492)	Remission i placebo-arm (N=171)	Forskel
LUCENT1	30,9 % (N=152)	15,8 % (N=27)	15,1 %-point (95 % CI: 8,3;21,9)

Sammenligning mellem lægemidler

Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 2 og Figur 5. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen ses i Tabel 3-5, mens de relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 7.3 og 7.4. I Tabel 3-5 ses der statistisk signifikante relative og absolutte effektforskelle for alle lægemidlerne sammenlignet med placebo, med undtagelse af ustekinumab. Mirikizumab placerer sig fjerde nederst i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 2: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Effekt på klinisk remission af induktionsbehandling for hver enkelt studie sammenlignet med placebo



Figur 3: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – netværk

Tabel 3-5: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Upadacitinib 45 mg	4,76 (2,54; 8,94) (*)	0,94	38,58 (15,76; 81,44)
Ozanimod	3,33 (1,58; 7,04) (*)	0,77	23,93 (5,93; 61,94)
Infliximab	2,79 (1,93; 4,04) (*)	0,69	18,39 (9,55; 31,19)
Golimumab	2,79 (1,43; 5,46) (*)	0,66	18,36 (4,38; 45,71)
Vedolizumab	2,52 (1,29; 4,92) (*)	0,59	15,60 (3,00; 40,19)
Filgotinib	1,97 (1,05; 3,72) (*)	0,42	9,98 (0,49; 27,88)
Mirikizumab	1,96 (1,14; 3,36) (*)	0,41	9,81 (1,43; 24,20)
Tofacitinib	1,88 (1,02; 3,47) (*)	0,38	9,05 (0,22; 25,32)
Ustekinumab	1,85 (0,91; 3,75)	0,37	8,71 (-0,92; 28,25)



Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	1,63 (1,04; 2,53) (*)	0,27	6,42 (0,44; 15,74)
Placebo	Placebo	0,01	0,00 (0,00; 0,00)

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

Medicinerådets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling

Medicinerådet vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling (Tabel 3-6). Medicinerådet vurderer, at mirikizumab grupperer sig med adalimumab, filgotinib, tofacitinib og ustekinumab.

Tabel 3-6: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling

Gruppe	Intervention
1	Golimumab
	Infliximab
	Ozanimod
	Upadacitinib 45 mg
	Vedolizumab (i.v.)
2	Adalimumab
	Filgotinib
	Mirikizumab
	Tofacitinib
	Ustekinumab

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

3.3.2 BMSL-naive patienter: Sterioidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (kritisk effektmål)

Måling af sterioidfri remission

Medicinerådet har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling, har en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og blødning fra endetarmen (RBS-score) = 0 ved uge 52. Det varierer mellem studierne, om definitionen af sterioidfri remission har inkluderet et krav om længden af den sterioidfri periode, og sterioidfri remission er opgjort blandt alle randomiserede patienter eller kun blandt dem, der brugt steroid ved baseline. I LUCENT-2 er sterioidfri remission opgjort blandt alle randomiserede patienter, og det er defineret



som klinisk remission ved uge 52, remission af symptomer ved uge 28 og ingen steroidbehandling i ≥ 12 uger før uge 52.

Mirikizumab vs. placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af mirikizumab for steroidfri remission overfor placebo (Tabel 3-7).

Tabel 3-7: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Steroidfri remission for mirikizumab sammenlignet med placebo ved uge 52

Studie	Respons i mirikizumab-arm (N=229)	Respons i placebo-arm (N=114)	Forskel i respons (95% CI)
LUCENT-2	N=107 46,7 %	N=30 26,3 %	20,4 %-point (10,1; 30,8)

Sammenligning mellem lægemidler

Grundet variationerne i måling af steroidfri remission på tværs af studierne har Medicinrådet ikke udført en netværksmetaanalyse for dette effektmål. Resultaterne for BMSL-naive patienter i de enkelte studier er opsummeret i Tabel 3-8.



Tabel 3-8: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling i placebo-kontrollerede studier

Studie	Design	Lægemiddel	Opgørelse af steroidfri remission	Respons i interventions-arm	Respons i placebo-arm	RR (95 % CI)
Suzuki 2014	Treat-through	Adalimumab	Ingen brug af steroider ved uge 52 blandt alle randomiserede.	9,6 %	4,2 %	2,31 (0,80;6,66)
Sands 2019	Re-randomisering	Ustekinumab	Ingen brug af steroider ved uge 44 blandt alle randomiserede.	46,3 %	32,1 %	1,44 (0,99;2,10)
Sandborn 2014	Re-randomisering	Golimumab	Ingen brug af steroider ved uge 54 blandt alle randomiserede.	54,4 %	32,7 %	1,66 (1,04;2,64)
Feagan 2017	Re-randomisering	Vedolizumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	44,6 %	18,6 %	2,40 (1,23;4,68)
Sandborn 2012	Treat-through	Adalimumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	13,6 %	6,2 %	2,21 (0,84;5,84)
Hibi 2017	Re-randomisering	Golimumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 54.	55,6 %	11,1 %	5,00 (0,72;34,73)
Rutgeerts 2003	Treat-through	Infliximab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 54.	25,7 %	8,9 %	2,90 (1,29;6,53)
Feagan 2021	Re-randomisering	Filgotinib	Ingen brug af steroider med indikation til UC i seks måneder før uge 58 blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline.	41,9 %	9,1 %	4,60 (1,17;18,08)
D'Haens 2023	Re-randomisering	Mirikizumab	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	46,7 %	26,3 %	1,78 (1,27;2,49)



Studie	Design	Lægemiddel	Opgørelse af steroidfri remission	Respons i interventions-arm	Respons i placebo-arm	RR (95 % CI)
Sandborn 2021	Re-randomisering	Ozanimod	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	35,7 %	19,6 %	1,82 (1,24;2,66)
Danese 2022	Re-randomisering	Upadacitinib 15 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	50,0 %	28,1 %	1,78 (0,92;3,44)
Danese 2022	Re-randomisering	Upadacitinib 30 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	65,8 %	28,1 %	2,34 (1,28;4,26)



Medicinrådets vurdering af steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling

Den tidligere tilgang til rangering af lægemidler ift. steroidfri remission har resulteret i, at for mange lægemidler ikke rangeres. Variationen i definitionen af steroidfri remission mellem studierne betyder imidlertid, at det ikke er muligt at foretage en rangering af lægemidlerne for dette effektmål. Mirikizumab har vist en klinisk relevant effekt sammenlignet med placebo. Medicinrådet fremhæver, at længden af den steroidfri periode er af afgørende betydning for patienten, og at det derved er en styrke for de lægemidler (herunder mirikizumab), som har vist effekt på et effektmål, der krævede ingen steroidbehandling i ≥ 12 uger før uge 52.

3.3.3 BMSL-naive patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)

Måling af mukosal heling

Medicinrådet har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. De inkluderede studier har målt mukosal heling i uge 52-58. I LUCENT-2 er det målt i uge 52. I behandlingsvejledningen og LUCENT-2 er effektmålet defineret som andelen af patienter, der opnår en endoskopisk subscore ≤ 1 , uden vulnerabilitet (subscoren indgår i den samlede Mayo-score).

Mirikizumab vs. placebo

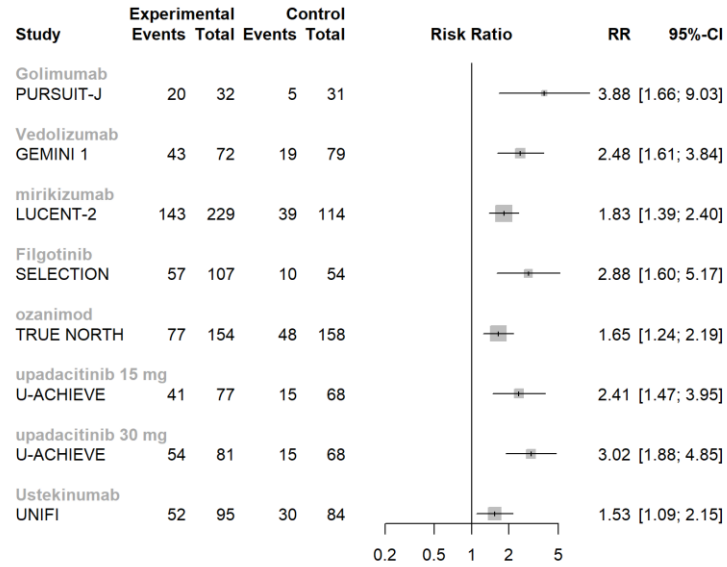
Der ses en klinisk relevant effekt af mirikizumab for mukosal heling overfor placebo (Tabel 3-9).

Tabel 3-9: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling for mirikizumab sammenlignet med placebo ved uge 52

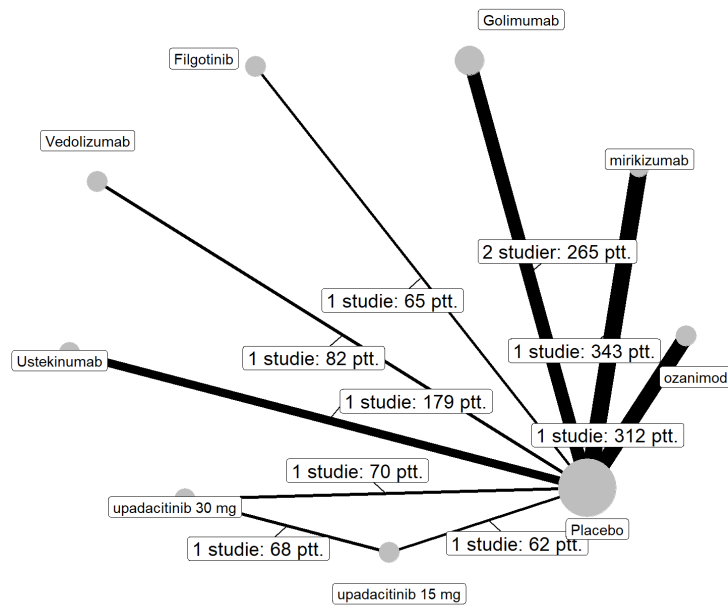
Studie	Respons i mirikizumab-arm (N=229)	Respons i placebo-arm (N=171)	Forskel mellem placebo og mirikizumab (95 % CI)
LUCENT-2	62,4 % (N=104)	34,2 % (N=39)	28,2 %-point (17,5-39,0)

Sammenligning mellem lægemidler

Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 4 og Figur 5. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen ses i Tabel 3-10, mens de relative effektestimer og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 7.3 og 7.4. I Tabel 3-10 ses der statistisk signifikante relative effektforskelle for alle lægemidlerne sammenlignet med placebo, og den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Mirikizumab placerer sig tredje nederst i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 4: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo



Figur 5: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling - netværk



Tabel 3-10. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling - resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Golimumab	3,88 (1,66; 9,03) (*)	0,87	69,15 (15,93; 75,95)
Upadacitinib 30 mg	3,02 (1,88; 4,85) (*)	0,81	48,64 (21,26; 75,95)
Filgotinib	2,88 (1,60; 5,17) (*)	0,74	45,13 (14,42; 75,95)
Vedolizumab	2,48 (1,61; 3,84) (*)	0,64	35,67 (14,59; 68,25)
Upadacitinib 15 mg	2,41 (1,47; 3,95) (*)	0,59	34,00 (11,40; 71,03)
Mirikizumab	1,83 (1,39; 2,40) (*)	0,37	19,85 (9,34; 33,67)
Ozanimod	1,65 (1,24; 2,19) (*)	0,27	15,53 (5,75; 28,53)
Ustekinumab	1,53 (1,09; 2,15) (*)	0,22	12,81 (2,18; 27,75)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

Der er ikke data fra re-randomiseringsstudier for adalimumab, infliximab eller tofacitinib.

Medicinerådets vurdering af mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling

Målingen af effektmålet stemmer overens med behandlingsvejledningens definition af effektmålet. Medicinerådet vurderer, at interventionerne i re-randomiseringsstudierne kan inddeles i to grupper ift. mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling (Tabel 3-11). Medicinerådet vurderer, at mirikizumab placerer sig sammen med ozanimod og ustekinumab.

Tabel 3-11. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af effekt på mukosal heling efter induktionsbehandling

Gruppe	Intervention
1	Filgotinib
	Golimumab
	Upadacitinib 15 mg
	Upadacitinib 30 mg
	Vedolizumab (i.v.)
2	Mirikizumab
	Ozanimod
	Ustekinumab

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.



3.3.4 BMSL-naive patienter: Livskvalitet (vigtigt effektmål)

Måling af effektmål

I behandlingsvejledningen har Medicinrådet valgt at vurdere effektmålet ud fra data indhentet vha. redskabet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ). Det tilgængelige IBDQ-data for mirikizumab baseret på LUCENT-1 og LUCENT-2 er præsenteret herunder.

Mirikizumab vs. placebo

Mirikizumab forbedrer livskvaliteten relativt i forhold til placebo hos BMSL-naive patienter – både målt som ændring i IBDQ og målt som opnåelse af IBDQ ≥ 170 (Tabel 3-12). Forskellene til placebo er klinisk relevante og ved IBDQ ≥ 170 i uge 12 og for begge måder at opgøre livskvalitet på i uge 52.

Tabel 3-12: **BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Livskvalitet vurderet med IBDQ for mirikizumab sammenlignet med placebo ved uge 12 og 52**

Studie	Effektmål ved uge 12	Respons i mirikizumab-arm (N=492)	Respons i placebo-arm (N=171)	Forskel mellem placebo og mirikizumab (95% CI)
LUCENT-1	IBDQ ≥ 170	64,0 % (N=315)	48,5 % (N=83)	15,3 %-point (6,7;23,8)
LUCENT-1	Ændring i IBDQ	43,9 point	32,8 point	11,2 point (6,0;16,4)

Studie	Effektmål ved uge 52	Respons i mirikizumab-arm (N=229)	Respons i placebo-arm (N=114)	Forskel mellem placebo og mirikizumab (95% CI)
LUCENT-2	IBDQ ≥ 170	77,3 % (N=177)	47,4 % (N=54)	28,7 %-point (18,1;39,4)
LUCENT-2	Ændring i IBDQ	53,7 point	28,1 point	25,6 point (18,8;33,4)

Sammenligning mellem lægemidlerne

Grundet variationerne i måling af livskvalitet på tværs af studierne, har Medicinrådet ikke udført en netværksmetaanalyse for dette effektmål. Livskvalitetsdata fra de forskellige studier er opsummeret i Tabel 3-13. Da effektmålet ikke er kritisk (og data er svært sammenlignelige på tværs af studier), er opsummeringen ikke stratificeret på tidligere brug af BMSL. I overensstemmelse med behandlingsvejledningen er længst mulig opfølgningstid prioriteret i udtrækket af livskvalitetsdata. Livskvalitetsdata opgjort kontinuert som gennemsnitlig ændring fra randomisering til follow-up er prioriteret over dikotom opgørelse.

**Table 3-13: Colitis ulcerosa patienter: Livskvalitet i placebo-kontrollerede studier**

Studie	Design	Lægemiddel	Population	Opgørelse af IBDQ	Baseline IBDQ	Respons i interventions-arm	Respons i placebo-arm	Effektestimat (95% CI)
Suzuki 2014	Treat-through	Adalimumab	Naive	Forøgelse på ≥ 16 point fra uge 0 til uge 52	147	25,4 %	12,5 %	RR: 2,03 (1,13;3,66)
Sandborn 2012	Treat-through	Adalimumab	Blandet	Forøgelse på ≥ 16 point fra uge 0 til uge 52	Ikke oplyst	26,2 %	16,3 %	RR: 1,61 (1,13;2,29)
Feagan 2021	Re-randomisering	Filgotinib	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 58	179 ved re-randomisering	5 point	-9 point	Forskel: 13 point (7;20)
Hibi 2017	Re-randomisering	Golimumab	Naive	Forøgelse på > 20 point fra uge 0 til uge 6	Ikke oplyst	55,0 %	22,2 %	RR: 2,57 (1,14;5,78)
Sandborn 2014	Re-randomisering	Golimumab	Naive	Kontinuert ændring fra uge 0 til uge 6	Ikke oplyst	27,0 point	14,8 point	Forskel: 12 point (7;18)
D'Haens 2023	Re-randomisering	Mirikizumab	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	134 ved re-randomisering	53,7 point	28,1 point	Forskel: 25,6 point (18,8;33,4)
Danese 2022	Re-randomisering	Upadacitinib 15 mg	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	Ikke oplyst	49,2 point	17,9 point	Forskel: 31,3 point (22,0;40,7)
Danese 2022	Re-randomisering	Upadacitinib 30 mg	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	Ikke oplyst	58,9 point	17,9 point	Forskel: 41,0 point (31,4;50,6)



Studie	Design	Lægemiddel	Population	Opgørelse af IBDQ	Baseline IBDQ	Respons i interventions-arm	Respons i placebo-arm	Effektestimat (95% CI)
Sands 2019	Re-randomisering	Ustekinumab	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 44	173 ved re-randomisering	-3,0 point	-15,1 point	Forskel: 12,1 point (4,9;19,3)
Feagan 2017	Re-randomisering	Vedolizumab	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	123	48,4	27,3	Forskel: 21,1 point (11,8-30,4)



Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Variationen i målingen af livskvalitet mellem studierne gør, at det ikke er muligt at foretage en rangering af lægemidlerne for dette effektmål. Medicinrådet vurderer, at mirikizumab, sammenlignet med placebo, kan forbedre livskvaliteten hos BMSL-naive patienter.

3.3.5 Bivirkninger hos BMSL-naive og -erfarne patienter som samlet population (vigtigt effektmål)

Alvorlige uønskede hændelser

Uønskede hændelser er opgjort for BMSL-naive og BMSL-erfarne som samlet population, da effekten af mirikizumab på uønskede hændelser vurderes ikke at afhænge af BMSL-status.

Der var få alvorlige uønskede hændelser (SAE's) ved behandling med mirikizumab efter 12 uger (2,8 %) og fra 12-52 uger (3,3 %), og i begge studiefaser sås flere SAE's i placebogrupperne (Tabel 3-14).

I induktionsstudiet ophørte 3,8 % i mirikizumabgruppen og 12,2 % i placebogruppen med den randomiserede behandling. Ophør grundet uønskede hændelser i induktionsstudiet var hyppigere i placebogruppen (7,2 %) end i mirikizumabgruppen (1,6 %). Ophør grundet uønskede hændelser i vedligeholdelsesstudiet var også hyppigere i placebogruppen (8,3 %) end i mirikizumabgruppen (1,5 %).

Tabel 3-14: BMSL-naive og -erfarne colitis ulcerosa patienter opgjort som samlet population: Hændelsesfrekvenser for alvorlige uønskede hændelser

Studie (opfølgningstid i uger)	Intervention	Andel patienter	%
LUCENT-1 (12 uger)	Mirikizumab	27/958	2,8 %
	Placebo	17/321	5,3 %
LUCENT-2 (40 uger)	Mirikizumab	13/389	3,3 %
	Placebo	15/192	7,8 %

Kvalitativ gennemgang af sikkerhedsprofil

Ifølge EMA er de hyppigste bivirkninger som følger:

Induktionsperioden [1]: I mirikizumabgruppen var de hyppigst rapporterede bivirkninger (≥ 6 % af mirikizumabgruppen) infektioner (15,1 %), mave-tarm-lidelser (10,5 %), blod- eller lymfe-lidelser (6,3 %) og hud- eller subkutane lidelser (6,1 %). I placebogruppen havde 14,0 % infektioner, 15,0 % havde mave-tarm-lidelser, 9,3 % havde blod- eller lymfe-lidelser, og 5 % havde hud- eller subkutane lidelser.



Vedligeholdelsesperioden [1]: I mirikizumabgruppen var de hyppigst rapporterede bivirkninger (≥ 6 % af mirikizumabgruppen) infektioner (23,9 %), mave-tarm-lidelser (21,3 %), bivirkninger ved administrationsstedet (16,7 %), muskelskeletale eller bindevævsmæssige lidelser (14,7 %), hud eller subkutane lidelser (11,3 %), lidelser i nervesystemet (8,0 %) og respiratoriske lidelser (6,9 %). I placebogruppen havde 22,9 % infektioner, 36,5 % mave-tarm-lidelser, 9,9 % bivirkninger ved administrationsstedet, 12,5 % muskelskeletale eller bindevævsmæssige lidelser, 6,8 % hud- eller subkutane lidelser, 4,7 % lidelser i nervesystemet og 3,1 % respiratoriske lidelser.

I bilag 7.7 er de observerede bivirkninger hos patienter i behandling med mirikizumab opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger, som opgjort i produktresuméet for mirikizumab. Inden for hver enkelt SOC og hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter deres alvorlighed.

En gennemgang af tilfælde af cancer for lægemidlerne kan ses i bilaget, afsnit 7.8.

Sammenligning med andre lægemidler

Opgørelsen af uønskede hændelser afhænger af studiedesign, hvor data for studier med re-randomiseret design er opgjort for induktionsperioden og vedligeholdelsesperioden separat, mens øvrige studier samler hændelser for hele behandlingsperioden. I de inkluderede studier er der desuden få observerede events i placebogruppen. Da placebo er den intervention, der binder netværksmetaanalysen sammen, medfører dette en stor usikkerhed i estimatet af forskellene. Derfor har Medicinrådet valgt ikke at foretage en statistisk analyse af uønskede hændelser.

Medicinrådet har i stedet valgt at inddrage de faktisk rapporterede hændelsesfrekvenser for SAE's og sammenlignet med hændelsesfrekvenserne for de øvrige lægemidler, som sammenfattet i bilag 8 i behandlingsvejledningen. Desuden er bivirkningsprofilen for mirikizumab kvalitativt sammenlignet med bivirkningsprofilerne for øvrige BMSL, som de er angivet i produktresuméerne.

Medicinrådets vurdering af bivirkninger

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at konkludere, at hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser er forskellig mellem lægemidlerne, men Medicinrådet vurderer, at forskelle i lægemidernes sikkerhedsprofiler gør, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. bivirkninger (Tabel 3-15). Medicinrådet vurderer, at mirikizumab kan grupperes sammen med adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab. Medicinrådet vægter, at JAK-hæmmere, som klasse, har en mere alvorlig bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige lægemidler. Medicinrådet har tidligere vurderet, at bivirkningsprofilen for ozanimod ligeledes er mere alvorlig end for øvrige lægemidler, som ikke er af klassen JAK-hæmmere.

Der er observeret tilfælde af cancer ved behandling med mirikizumab. Ved gennemgang af det eksisterende datagrundlag ses ikke en øget risiko for mirikizumab vs. Andre lægemidler, som bruges i dag (tabel i bilag). Fagudvalget vil følge op på sikkerhedsinformation vedr. mirikizumab og andre lægemidler, hvis disse opdateres.



Der er set hypersensitivitetsreaktioner ved mirikizumabbehandling. I induktionsperioden med intravenøs behandling sås en frekvens af infusionsrelaterede overfølsomhedsreaktioner på 0,4 %. Ingen af tilfældene var alvorlige.

Der var reaktioner på injektionsstedet ved subkutan behandling hos 8,7 %, og disse tilfælde var ligeledes alle ikke-alvorlige, milde og forbigående.

Tabel 3-15: BMSL-naive og -erfarne colitis ulcerosa patienter opgjort som samlet population: Gruppering på baggrund af bivirkningsprofil

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Golimumab
	Infliximab
	Mirikizumab
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v. og s.c.)
2	Filgotinib
	Ozanimod
	Tofacitinib
	Upadacitinib

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

3.3.6 Risiko for bias

Cochranes 'Risk of bias tool' anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i kliniske studier.

Overordnet set er risikoen for bias lav for de inkluderede studier. Vurderingen af risiko for bias for LUCENT-1 og LUCENT-2 fremgår af bilag 9.2, mens der for studier af de øvrige lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning og tillæg hertil.



3.3.7 Fra evidens til anbefaling BMLS-naive patienter

Mirikizumab har en klinisk relevant effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med placebo hos BMLS-naive patienter. Samtidig er der klinisk betydende forskelle på andelen, der opnår steroidfri remission, mukosal heling og på forbedring i livskvalitet efter 52 uger sammenlignet med re-randomisering til placebo for BMLS-naive patienter.

En statistisk sammenligning med andre lægemidler kunne alene udføres for klinisk remission efter induktionsperioden og mukosal heling ved uge 52 pga. begrænsede data for komparatorerne og/eller uensartede opgørelser for de øvrige effektmål imellem studierne.

Fagudvalget vurderer, at effekten af mirikizumab på klinisk remission efter induktionsbehandling og mukosal heling ved uge 52 forekommer lidt mindre end de mest effektive af BMLS-lægemidler til denne patientgruppe, og for begge effektmål er mirikizumabs effekt tilsvarende ustekinumabs effekt. For de øvrige effektmål kan lægemidlernes effekt ikke adskilles på det tilgængelige datagrundlag, men mirikizumab har vist betydelig effekt overfor placebo på både steroidfri remission og livskvalitet. Bivirkningsbyrden ved mirikizumab vurderes at være sammenlignelig med adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab og vedolizumab, mens der er en mere alvorlig bivirkningsprofil med filgotinib, ozanimod, tofacitinib og upadacitinib.

På baggrund af ovenstående vurderinger vurderer fagudvalget, at mirikizumab kan ligestilles med adalimumab og ustekinumab og indplaceres derfor i kategorien i ”overvej” hos BMLS-naive patienter (Tabel 0-1).

3.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål

3.4.1 BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Mirikizumab vs. placebo

Punkttestimatet for mirikizumab overfor placebo er mindre end den protokollerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point (Tabel 3-16).

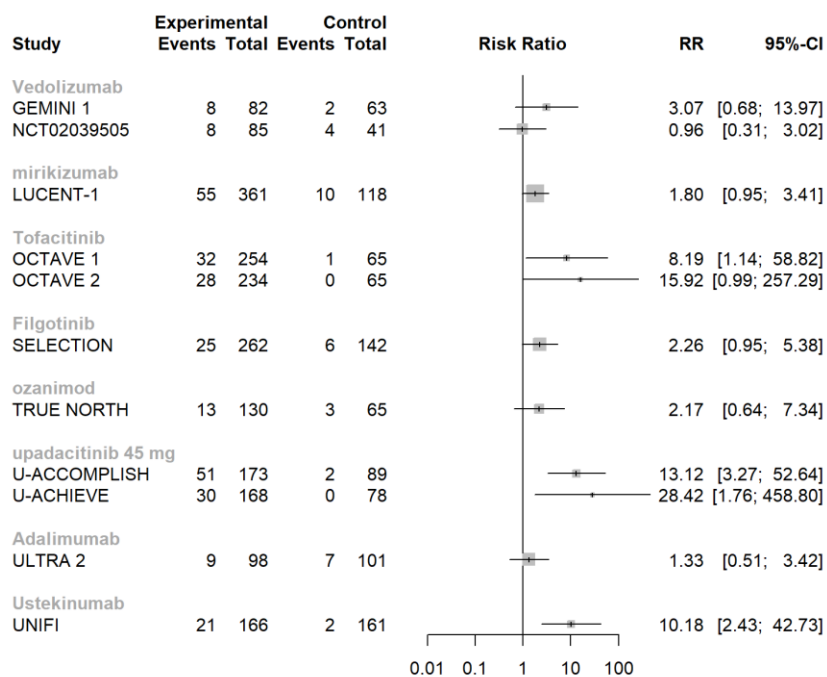
Tabel 3-16: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission ved uge 12 for mirikizumab vs. placebo

Studie	Mirikizumab (N=361)	Placebo (N=118)	Forskel
LUCENT-1	15,2 % (N=55)	8,5 % (N=10)	6,8 %-point (95% CI: 0,5-13,0)

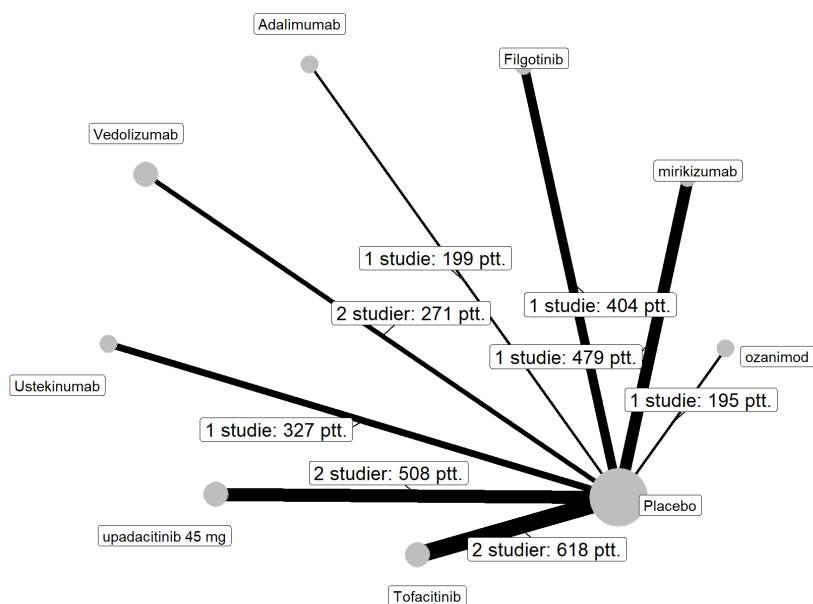


Sammenligning med andre lægemidler

Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 6 og Figur 7. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 3-16, mens de relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 7.5 og 7.6. I Tabel 3-17 ses der statistisk signifikante relative og absolutte effektforskelle mellem placebo og følgende lægemidler: upadacitinib, ustekinumab og tofacitinib. Mirikizumab placerer sig tredje nederst i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 6: **BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo**



Figur 7. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – netværk

Tabel 3-17: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Upadacitinib 45 mg	15,31 (4,42; 53,06) (*)	0,91	45,42 (10,85; 96,83)
Ustekinumab	10,18 (2,43; 42,73) (*)	0,84	29,15 (4,53; 96,83)
Tofacitinib	10,23 (2,05; 51,10) (*)	0,83	29,29 (3,32; 96,83)
Filgotinib	2,26 (0,95; 5,38)	0,47	3,99 (-0,16; 13,89)
Ozanimod	2,17 (0,64; 7,34)	0,44	3,70 (-1,14; 20,11)
Mirikizumab	1,80 (0,95; 3,41)	0,38	2,53 (-0,17; 7,66)
Vedolizumab	1,47 (0,59; 3,65)	0,29	1,48 (-1,30; 8,41)
Adalimumab	1,33 (0,51; 3,42)	0,25	1,03 (-1,54; 7,68)
Placebo	Placebo	0,08	0,00 (0,00; 0,00)

I behandlingsarmene for nogle af de inkluderede studier (særligt OCTAVE 1 og 2 med tofacitinib og U-ACHIEVE med upadacitinib) 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.



Medicinrådets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling

Medicinrådet vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling (Tabel 3-18)

Tabel 3-18: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af klinisk remission efter induktionsbehandling

Gruppe	Intervention
1	Tofacitinib
	Upadacitinib
	Ustekinumab
2	Adalimumab
	Filgotinib
	Mirikizumab
	Ozanimod
	Vedolizumab

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

3.4.2 BMSL-erfarne patienter: Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter (kritisk effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet ved klinisk spørgsmål 1.

Mirikizumab vs. placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af mirikizumab på steroidfri remission overfor placebo (Tabel 3-19).

Tabel 3-19: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Steroidfri klinisk remission ved uge 52 for mirikizumab sammenlignet med placebo

Studie	Mirikizumab (N=128)	Placebo (N=64)	Forskel mellem placebo og mirikizumab
LUCENT-1	40,6 % (N=59)	14,1 % (N=9)	26,6 % (95% CI: 14,5-38,6)

Sammenligning mellem lægemidlerne

Grundet variationerne i måling af steroidfri remission på tværs af studierne (beskrevet ved spørgsmål 1, afsnit 5.3.2) har Medicinrådet ikke udført en netværksmetaanalyse for dette effektmål. Da effektmålet er vurderet at være kritisk, er måling af effektmål og resultaterne for de enkelte studier opsummeret i Tabel 3-20.



Tabel 3-20: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling i placebo-kontrollerede studier

Studie	Design	Lægemiddel	Opgørelse af steroidfri remission	Respons i interventions-arm	Respons i placebo-arm	RR (95% CI)
Sandborn 2012	Treat-through	Adalimumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	12,5 %	5,1 %	2,46 (0,62;9,71)
Feagan 2021	Re-randomisering	Filgotinib	Ingen brug af steroider med indikation til UC i seks måneder før uge 58 blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline.	14,3 %	4 %	3,57 (0,46;27,44)
D'Haens 2023	Re-randomisering	Mirikizumab	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	40,6 %	14,1 %	2,89 (1,52;5,48)
Sandborn 2021	Re-randomisering	Ozanimod	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	23,7 %	10,1 %	2,33 (1,04;5,25)
Danese 2022	Re-randomisering	Upadacitinib 15 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	70,6 %	13,6 %	5,18 (1,73;15,48)
Danese 2022	Re-randomisering	Upadacitinib 30 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	75,0 %	13,6 %	5,50 (1,86;16,22)
Sands 2019	Re-randomisering	Ustekinumab	Ingen brug af steroider ved uge 44 blandt alle randomiserede.	22,8 %	15,9 %	1,44 (0,75;2,74)
Feagan 2017	Re-randomisering	Vedolizumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	26,7 %	4,3 %	6,1 (0,85;44,3)



Medicinrådets vurdering af steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling

Variationen i definitionen af steroidfri remission mellem studierne gør, at det ikke er muligt at foretage en rangering af lægemidlerne for dette effektmål. Mirikizumab har vist en klinisk relevant effekt sammenlignet med placebo. Medicinrådet fremhæver, at længden af den steroidfri periode er af afgørende betydning for patienten, og at det derved er en styrke for mirikizumab, at det har vist effekt på et effektmål, som krævede ingen steroidbehandling i ≥ 12 uger før uge 52.

3.4.3 BMSL-erfarne patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Mirikizumab vs. placebo

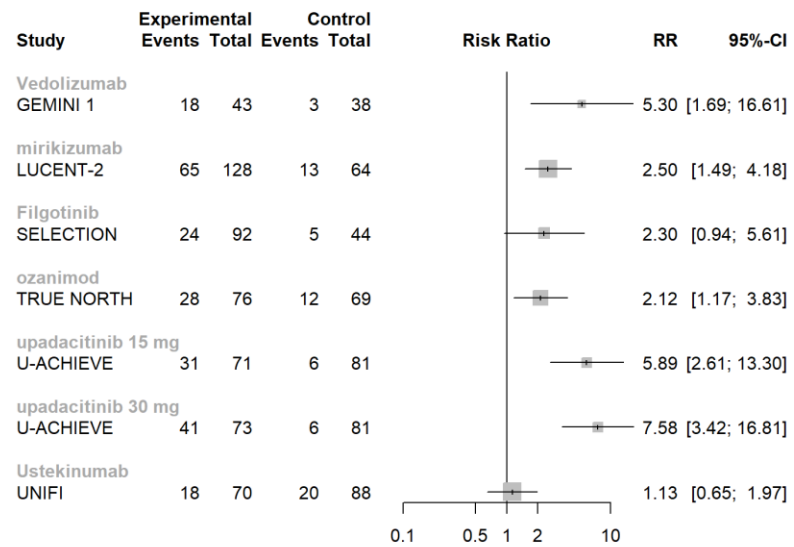
Der ses en klinisk relevant effekt af mirikizumab for mukosal heling overfor placebo (tabel 5-13).

Tabel 3-21: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling for mirikizumab sammenlignet med placebo ved uge 52

Studie	Respons i mirikizumab-arm (N=128)	Respons i placebo-arm (N=64)	Forskel mellem placebo og mirikizumab (95% CI)
LUCENT-2	50,8 % (N=65)	20,3 % (N=13)	30,5 %-point (17,3-43,6)

Sammenligning mellem lægemidlerne

Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 8 og Figur 9. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 3-22, mens de relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 7.5 og 7.6. I Tabel 3-22 ses der statistisk signifikante relative effektforskelle for alle lægemidlerne på nær ustekinumab sammenlignet med placebo, og den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler (på nær ustekinumab) den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Mirikizumab placerer sig midt i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 8: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling for hver enkelt studie/lægemediel sammenlignet med placebo



Figur 9. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter – netværk

Tabel 3-22: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling – Resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Upadacitinib 30 mg	7,58 (3,42; 16,81) (*)	0,94	85,62 (34,79; 85,62)
Upadacitinib 15 mg	5,89 (2,61; 13,30) (*)	0,79	70,37 (23,17; 85,62)
Vedolizumab	5,30 (1,69; 16,61) (*)	0,77	61,86 (9,96; 85,62)
Mirikizumab	2,50 (1,49; 4,18) (*)	0,48	21,57 (7,11; 45,74)
Filgotinib	2,30 (0,94; 5,61)	0,44	18,63 (-0,88; 66,32)
Ozanimod	2,12 (1,17; 3,83) (*)	0,40	16,08 (2,46; 40,71)
Ustekinumab	1,13 (0,65; 1,97)	0,12	1,89 (-5,03; 13,93)
Placebo	Placebo	0,05	0,00 (0,00; 0,00)

Medicinerådets vurdering af mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling

Medicinerådet vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. effekt på mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (Tabel 3-23).



Tabel 3-23: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af effekt på mukosal heling

Gruppe	Intervention
1	Upadacitinib 30 mg
	Upadacitinib 15 mg
	Vedolizumab
2	Filgotinib
	Mirikizumab
	Ozanimod
	Ustekinumab

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

3.4.4 BMSL-erfarne patienter: Livskvalitet

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Mirikizumab vs. placebo

Mirikizumab forbedrer livskvaliteten i forhold til placebo – både målt som ændring i IBDQ og målt som opnåelse af IBDQ \geq 170 (Tabel 3-24). Forskellene til placebo er klinisk relevante for begge måder at opgøre livskvalitet på og ved både uge 12 og uge 52.

Tabel 3-24: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Livskvalitet vurderet med IBDQ for mirikizumab sammenlignet med placebo ved uge 12 og 52

Studie	Effektmål ved uge 12	Respons i mirikizumab-arm (N=868)	Respons i placebo-arm (N=294)	Forskel mellem placebo og mirikizumab (95 % CI)
LUCENT-1	IBDQ \geq 170	49,9 %	26,3 %	24,3 %-point (15,1-33,6)
LUCENT-1	Ændring i IBDQ	361 point	118 point	16,0 point (10,1;22,0)
Studie	Effektmål ved uge 52	Respons i mirikizumab-arm (N=365)	Respons i placebo-arm (N=179)	Forskel mellem placebo og mirikizumab (95 % CI)
LUCENT-2	IBDQ \geq 170	72,3 %	43,0 %	28,5 %-point (20,1;37,0)
LUCENT-2	Ændring i IBDQ	44,1 point	19,3 point	24,8 point (14,7;34,9)



Sammenligning mellem lægemidlerne

Pga. sparsomme data for effekter af lægemidlerne på livskvalitet hos BMSL-erfarne er data ikke sammenlignet på tværs lægemidler. Data hos BMSL-naive er opsummeret i Tabel 3-13.

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Variationen i målingen af livskvalitet mellem studierne gør, at det ikke er muligt at foretage en rangering af lægemidlerne for dette effektmål. Medicinrådet vurderer, at mirikizumab kan forbedre livskvaliteten hos BMSL-erfarne patienter.

3.4.5 Bivirkninger hos BMSL-erfarne og -naive som samlet population

Bivirkninger er præsenteret for den samlede population ved klinisk spørgsmål 1.

3.4.6 Risk of bias

Se afsnit 3.3.6

3.4.7 Fra evidens til anbefaling BMSL-erfarne patienter

Mirikizumab har en klinisk relevant effekt på andelen, der opnår steroidfri remission, mukosal heling og på forbedring i livskvalitet efter 52 uger sammenlignet med re-randomisering til placebo hos BMSL-erfarne patienter.

Der er ikke påvist en effekt af mirikizumab sammenlignet med placebo på klinisk remission efter induktionsbehandling i BMSL-erfarne patienter. Dette gælder dog også flere af de andre lægemidler fra behandlingsvejledningen.

En statistisk sammenligning med andre lægemidler kunne alene udføres for klinisk remission efter induktionsperioden og mukosal heling ved uge 52 pga. begrænsede data for komparatorerne og/eller uensartede opgørelser for de øvrige effektmål imellem studierne.

For klinisk remission er mirikizumabs effekt tilsvarende effekten af adalimumab, filgotinib, ozanimod og vedolizumab. For mukosal heling er mirikizumabs effekt tilsvarende effekten af filgotinib, ozanimod og ustekinumab. For de øvrige effektparametre kan lægemidernes effekt ikke adskilles på det tilgængelige datagrundlag, men mirikizumab har vist klinisk relevante effekter sammenlignet med placebo på både steroidfri remission og livskvalitet.

Bivirkningsbyrden ved mirikizumab vurderes at være sammenlignelig med adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab og vedolizumab, mens der er en mere alvorlig bivirkningsprofil med filgotinib, ozanimod, tofacitinib og upadacitinib.

På baggrund af ovenstående vurderinger vurderer fagudvalget, at mirikizumab kan ligestilles med adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab og vedolizumab og indplaceres derfor i kategorien i "Anvend" hos BMSL-erfarne patienter (Tabel 0-2).



3.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler

For andre overvejelser vedr. valg mellem BMSL-lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning.

3.6 Øvrige forhold

For mirikizumab gælder de samme overvejelser som for de øvrige lægemidler vedr. initiering, skift, seponering samt monitorering af behandling. Disse overvejelser er beskrevet i behandlingsvejledningens afsnit 7, som kan læses her. Der foreligger endnu ikke erfaring fra dansk klinisk praksis vedr. interval- og dosisjustering for mirikizumab.



4. Referencer

1. European Medicines Agency (EMA). Omvoh: Epar - Public Assessment Report. 2023.
2. CHMP. Omvoh, INN-mirikizumab.
3. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(26):2444–55.
4. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1).



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Formand

Jens Kjeldsen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Gastroenterologi og Hepatologi

Medlemmer

Lars Vinter-Jensen
Overlæge

Region Nordjylland

Anne-Mette Haase
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Ove Schaffalitzky de Muckadell
Overlæge

Region Syddanmark

Lars Kristian Munck
Overlæge

Region Sjælland

Inge Nordgaard-Lassen (næstformand)
Cheflæge

Region Hovedstaden

Fjóla Høg Nielsen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas
Professor, overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Mark Bremholm Ellebæk
Overlæge

Inviteret af formanden

Michael Staun
Overlæge

Inviteret af formanden

Rasmus Gaardskær Nielsen
Overlæge

Inviteret af formanden

Benthe Bertelsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Vera Slyk Pedersen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



6. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag

7.1 Kliniske spørgsmål

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 (≥ 18 år) BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling.

Intervention

- Mirikizumab

Komparatorer

- Adalimumab
- Filgotinib
- Golimumab
- Infliximab
- Tofacitinib
- Upadacitinib
- Ustekinumab
- Vedolizumab

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 (≥ 18 år) BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling.

Intervention

- Mirikizumab

Komparatorer

- Adalimumab



- Filgotinib
- Golimumab
- Infliximab
- Tofacitinib
- Upadacitinib
- Ustekinumab
- Vedolizumab

Effektmål

De relevante effektmål fremgår af tabel herunder.

Tabel 7-1: Oversigt over valgte effektmål

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

* For disse effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.



7.2 Cochrane – risiko for bias

Tabel 7-2: Vurdering af risiko for bias

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret vha. et interaktivt responssystem. Der er ingen større forskelle i baselinekarakteristikken, der kunne indikere ubalance i randomiseringen.
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	Studierne er dobbeltblindede og randomiserede.
Bias pga. manglende data for effektmål	Lav	<p>ITT-analyser af intenderede effekter inkluderede alle patienter, som var blevet randomiseret, undtagen 118 LUCENT-1-patienter, hvis score for rektal blødning var blevet vurderet ved et skema med en transskriptionsfejl.</p> <p>I LUCENT-1 blev effektmålene vurderet ved uge 12 (bivirkninger uge 1-12) for 94,0 % i mirikizumab-armen og 87,4 % i placebo-armen. I LUCENT-2 blev effektmålene vurderet ved uge 52 fra start af LUCENT-1 (bivirkninger i uge 13-52) for 88,8 % i mirikizumab-armen og 60,9 % i placebo-armen. Patienter, som stoppede med at få den randomiserede behandling (primært pga. bivirkninger, "lack of efficacy", "withdral by subject" eller tab af respons), blev analyseret som ikke-responderter.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Der er tale om veldefinerede effektmål, og billeddiagnostik er scoret af central reviewer.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til studieprotokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



7.3 Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1

Den relative risiko er beregnet ud fra netværksanalyser baseret på en frekventistisk *random effects* netværksmetaanalyse. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne.

Tabel 7-3: Relativ risiko (95 % CI) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Golimumab	Infliximab	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,82 (0,38; 1,79)	0,58 (0,26; 1,30)	0,58 (0,33; 1,04)	0,83 (0,41; 1,67)	0,49 (0,20; 1,16)	1,63 (1,04; 2,53) (*)	0,86 (0,41; 1,84)	0,34 (0,16; 0,74) (*)	0,88 (0,38; 2,03)	0,64 (0,29; 1,44)
Filgotinib	1,21 (0,56; 2,63)	Filgotinib	0,71 (0,28; 1,78)	0,71 (0,34; 1,47)	1,01 (0,44; 2,32)	0,59 (0,22; 1,58)	1,97 (1,05; 3,72) (*)	1,05 (0,43; 2,53)	0,41 (0,17; 1,01)	1,07 (0,41; 2,76)	0,78 (0,31; 1,97)
Golimumab	1,72 (0,77; 3,84)	1,41 (0,56; 3,56)	Golimumab	1,00 (0,46; 2,15)	1,43 (0,60; 3,37)	0,84 (0,31; 2,29)	2,79 (1,43; 5,46) (*)	1,48 (0,60; 3,67)	0,59 (0,23; 1,47)	1,51 (0,57; 4,00)	1,11 (0,43; 2,85)
Infliximab	1,72 (0,96; 3,06)	1,42 (0,68; 2,95)	1,00 (0,47; 2,15)	Infliximab	1,43 (0,74; 2,75)	0,84 (0,36; 1,93)	2,79 (1,93; 4,04) (*)	1,48 (0,73; 3,03)	0,59 (0,28; 1,22)	1,51 (0,68; 3,36)	1,11 (0,52; 2,38)
Mirikizumab	1,20 (0,60; 2,42)	0,99 (0,43; 2,28)	0,70 (0,30; 1,66)	0,70 (0,36; 1,35)	Mirikizumab	0,59 (0,23; 1,48)	1,96 (1,14; 3,36) (*)	1,04 (0,46; 2,35)	0,41 (0,18; 0,94) (*)	1,06 (0,43; 2,58)	0,78 (0,33; 1,83)
Ozanimod	2,05 (0,86; 4,89)	1,69 (0,63; 4,50)	1,19 (0,44; 3,26)	1,19 (0,52; 2,75)	1,70 (0,68; 4,29)	Ozanimod	3,33 (1,58; 7,04) (*)	1,77 (0,67; 4,65)	0,70 (0,26; 1,86)	1,80 (0,64; 5,05)	1,32 (0,48; 3,60)



Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Golimumab	Infliximab	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Placebo	0,62 (0,39; 0,96) (*)	0,51 (0,27; 0,95) (*)	0,36 (0,18; 0,70) (*)	0,36 (0,25; 0,52) (*)	0,51 (0,30; 0,88) (*)	0,30 (0,14; 0,63) (*)	Placebo	0,53 (0,29; 0,98) (*)	0,21 (0,11; 0,39) (*)	0,54 (0,27; 1,10)	0,40 (0,20; 0,77) (*)
Tofacitinib	1,16 (0,54; 2,46)	0,95 (0,40; 2,30)	0,67 (0,27; 1,67)	0,67 (0,33; 1,38)	0,96 (0,43; 2,18)	0,56 (0,21; 1,48)	1,88 (1,02; 3,47) (*)	Tofacitinib	0,40 (0,16; 0,95) (*)	1,02 (0,40; 2,59)	0,75 (0,30; 1,85)
upadacitinib 45 mg	2,93 (1,36; 6,33) (*)	2,41 (0,99; 5,90)	1,71 (0,68; 4,28)	1,70 (0,82; 3,54)	2,43 (1,06; 5,58) (*)	1,43 (0,54; 3,80)	4,76 (2,54; 8,94) (*)	2,53 (1,05; 6,09) (*)	Upadacitinib 45 mg	2,58 (1,00; 6,65)	1,89 (0,75; 4,73)
Ustekinumab	1,14 (0,49; 2,62)	0,94 (0,36; 2,42)	0,66 (0,25; 1,76)	0,66 (0,30; 1,47)	0,94 (0,39; 2,30)	0,55 (0,20; 1,55)	1,85 (0,91; 3,75)	0,98 (0,39; 2,50)	0,39 (0,15; 1,00)	Ustekinumab	0,73 (0,28; 1,94)
Vedolizumab	1,55 (0,70; 3,46)	1,28 (0,51; 3,21)	0,90 (0,35; 2,33)	0,90 (0,42; 1,94)	1,29 (0,55; 3,04)	0,76 (0,28; 2,06)	2,52 (1,29; 4,92) (*)	1,34 (0,54; 3,31)	0,53 (0,21; 1,33)	1,36 (0,51; 3,61)	Vedolizumab

* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



Tabel 7-4: Relativ risiko (95% CI) for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	Filgotinib	Golimumab	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Filgotinib	Filgotinib	0,74 (0,27; 2,08)	1,58 (0,82; 3,01)	1,75 (0,91; 3,35)	2,88 (1,60; 5,17) (*)	1,19 (0,55; 2,57)	0,95 (0,45; 2,02)	1,88 (0,95; 3,70)	1,16 (0,56; 2,41)
Golimumab	1,35 (0,48; 3,77)	Golimumab	2,12 (0,87; 5,17)	2,35 (0,96; 5,75)	3,88 (1,66; 9,03) (*)	1,61 (0,60; 4,28)	1,28 (0,49; 3,38)	2,53 (1,02; 6,30) (*)	1,56 (0,60; 4,04)
Mirikizumab	0,63 (0,33; 1,21)	0,47 (0,19; 1,15)	Mirikizumab	1,11 (0,75; 1,65)	1,83 (1,39; 2,40) (*)	0,76 (0,43; 1,33)	0,60 (0,35; 1,04)	1,19 (0,77; 1,84)	0,74 (0,44; 1,23)
Ozanimod	0,57 (0,30; 1,10)	0,42 (0,17; 1,04)	0,90 (0,61; 1,34)	Ozanimod	1,65 (1,24; 2,19) (*)	0,68 (0,39; 1,20)	0,54 (0,31; 0,95) (*)	1,07 (0,69; 1,67)	0,66 (0,39; 1,11)
Placebo	0,35 (0,19; 0,63) (*)	0,26 (0,11; 0,60) (*)	0,55 (0,42; 0,72) (*)	0,61 (0,46; 0,81) (*)	Placebo	0,41 (0,25; 0,68) (*)	0,33 (0,21; 0,53) (*)	0,65 (0,46; 0,92) (*)	0,40 (0,26; 0,62) (*)
Upadacitinib 15 mg	0,84 (0,39; 1,81)	0,62 (0,23; 1,66)	1,32 (0,75; 2,32)	1,47 (0,83; 2,59)	2,41 (1,47; 3,95) (*)	Upadacitinib 15 mg	0,80 (0,62; 1,04)	1,57 (0,86; 2,87)	0,97 (0,50; 1,88)
Upadacitinib 30 mg	1,05 (0,49; 2,23)	0,78 (0,30; 2,06)	1,66 (0,96; 2,86)	1,84 (1,06; 3,19) (*)	3,02 (1,88; 4,85) (*)	1,25 (0,97; 1,62)	Upadacitinib 30 mg	1,97 (1,10; 3,53) (*)	1,22 (0,64; 2,31)
Ustekinumab	0,53 (0,27; 1,05)	0,40 (0,16; 0,98) (*)	0,84 (0,54; 1,30)	0,93 (0,60; 1,45)	1,53 (1,09; 2,15) (*)	0,63 (0,35; 1,16)	0,51 (0,28; 0,91) (*)	Ustekinumab	0,62 (0,36; 1,07)



Intervention	Filgotinib	Golimumab	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Vedolizumab	0,86 (0,42; 1,79)	0,64 (0,25; 1,66)	1,36 (0,81; 2,28)	1,51 (0,90; 2,54)	2,48 (1,61; 3,84) (*)	1,03 (0,53; 1,99)	0,82 (0,43; 1,56)	1,62 (0,93; 2,82)	Vedolizumab

* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



7.4 Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 1

De absolutte forskelle er beregnet ud fra netværksanalyserne præsenteret i bilag 9.3 ud fra en antaget komparator-rate (ACR) for placebo udregnet som medianen på tværs af studier. De absolutte forskelle er beregnet for række versus kolonne.

Tabel 7-5: Absolutte forskelle (95 % CI) 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= 16,67 %)	Filgotinib (ACR= 20,24 %)	Golimumab (ACR= 28,62 %)	Infliximab (ACR= 28,65 %)	Mirikizumab (ACR= 20,07 %)	Ozanimod (ACR= 34,18 %)	Placebo (ACR= 10,26 %)	Tofacitinib (ACR= 19,30 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 48,84 %)	Ustekinumab (ACR= 18,96 %)	Vedolizumab (ACR= 25,86 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-3,57 (- 12,55; 15,90)	-11,94 (- 21,15; 8,66)	-11,98 (- 19,29; 1,05)	-3,39 (-11,78; 13,49)	-17,51 (- 27,19; 5,60)	6,42 (0,44; 15,74)	-2,63 (-11,47; 16,20)	-32,16 (-41,12; -12,80)	-2,29 (-11,73; 19,50)	-9,18 (-18,38; 11,34)
Filgotinib	3,57 (-7,34; 27,19)	0,00 (0,00; 0,00)	-8,38 (-20,57; 22,30)	-8,41 (- 18,93; 13,48)	0,17 (-11,26; 26,47)	-13,94 (- 26,58; 19,74)	9,98 (0,49; 27,88)	0,94 (-10,91; 29,51)	-28,60 (-40,56; 0,61)	1,28 (-11,14; 33,38)	-5,62 (-17,80; 24,97)
Golimumab	11,94 (-3,87; 47,28)	8,38 (-8,86; 51,75)	0,00 (0,00; 0,00)	-0,03 (- 15,34; 32,88)	8,55 (-7,97; 47,65)	-5,57 (- 23,70; 43,95)	18,36 (4,38; 45,71)	9,31 (-7,76; 51,62)	-20,22 (-37,44; 22,98)	9,65 (-8,17; 56,94)	2,76 (-14,76; 47,91)
Infliximab	11,98 (-0,59; 34,36)	8,41 (-6,48; 39,40)	0,03 (-15,29; 32,99)	0,00 (0,00; 0,00)	8,58 (-5,18; 35,07)	-5,53 (- 21,74; 31,77)	18,39 (9,55; 31,19)	9,35 (-5,28; 39,22)	-20,19 (-35,04; 10,62)	9,69 (-6,07; 44,72)	2,79 (-12,51; 35,63)
Mirikizumab	3,39 (-6,70; 23,71)	-0,17 (- 11,51; 25,90)	-8,55 (-20,14; 18,87)	-8,58 (- 18,22; 9,96)	0,00 (0,00; 0,00)	-14,12 (- 26,21; 16,30)	9,81 (1,43; 24,20)	0,76 (-10,43; 26,08)	-28,77 (-40,09; -2,82)	1,10 (-10,73; 29,95)	-5,79 (-17,36; 21,55)



Intervention	Adalimumab (ACR= 16,67 %)	Filgotinib (ACR= 20,24 %)	Golimumab (ACR= 28,62 %)	Infliximab (ACR= 28,65 %)	Mirikizumab (ACR= 20,07 %)	Ozanimod (ACR= 34,18 %)	Placebo (ACR= 10,26 %)	Tofacitinib (ACR= 19,30 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 48,84 %)	Ustekinumab (ACR= 18,96 %)	Vedolizumab (ACR= 25,86 %)
ozanimod	17,51 (-2,35; 64,87)	13,94 (-7,41; 70,83)	5,57 (-16,10; 64,71)	5,53 (-13,80; 50,04)	14,12 (-6,48; 65,93)	0,00 (0,00; 0,00)	23,93 (5,93; 61,94)	14,88 (-6,29; 70,50)	-14,66 (-35,98; 42,02)	15,22 (-6,76; 76,77)	8,33 (-13,32; 67,33)
Placebo	-6,42 (-10,10; - 0,69)	-9,98 (- 14,80; -0,92)	-18,36 (- 23,37; -8,56)	-18,39 (- 21,56; - 13,81)	-9,81 (-14,09; -2,46)	-23,93 (- 29,33; - 12,52)	0,00 (0,00; 0,00)	-9,05 (-13,74; -0,40)	-38,58 (-43,38; -29,58)	-8,71 (-13,91; 1,86)	-15,60 (-20,60; -5,85)
Tofacitinib	2,63 (-7,61; 24,42)	-0,94 (- 12,24; 26,31)	-9,31 (-20,83; 19,22)	-9,35 (- 19,20; 10,78)	-0,76 (-11,53; 23,59)	-14,88 (- 26,83; 16,52)	9,05 (0,22; 25,32)	0,00 (0,00; 0,00)	-29,54 (-40,82; -2,40)	0,34 (-11,39; 30,24)	-6,55 (-18,05; 21,90)
Upadacitinib 45 mg	32,16 (5,92; 83,33)	28,60 (-0,25; 79,76)	20,22 (-9,16; 71,38)	20,19 (-5,12; 71,35)	28,77 (1,23; 79,93)	14,66 (- 15,81; 65,82)	38,58 (15,76; 81,44)	29,54 (1,00; 80,70)	0,00 (0,00; 0,00)	29,88 (-0,03; 81,04)	22,98 (-6,36; 74,14)
Ustekinumab	2,29 (-8,45; 27,07)	-1,28 (- 12,91; 28,80)	-9,65 (-21,47; 21,68)	-9,69 (- 20,12; 13,50)	-1,10 (-12,29; 26,15)	-15,22 (- 27,41; 18,93)	8,71 (-0,92; 28,25)	-0,34 (-11,86; 29,03)	-29,88 (-41,49; 0,09)	0,00 (0,00; 0,00)	-6,89 (-18,70; 24,36)
Vedolizumab	9,18 (-5,08; 41,01)	5,62 (-9,94; 44,70)	-2,76 (-18,58; 38,04)	-2,79 (- 16,60; 26,84)	5,79 (-9,12; 41,01)	-8,33 (- 24,70; 36,30)	15,60 (3,00; 40,19)	6,55 (-8,85; 44,67)	-22,98 (-38,52; 15,94)	6,89 (-9,20; 49,51)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate



Tabel 7-6: Absolutte forskelle (95 % CI for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	Filgotinib (ACR= 69,18 %)	Golimumab (ACR= 93,20 %)	Mirikizumab (ACR= 43,90 %)	Ozanimod (ACR= 39,58 %)	Placebo (ACR= 24,05 %)	Upadacitinib 15 mg (ACR= 58,05 %)	Upadacitinib 30 mg (ACR= 72,69 %)	Ustekinumab (ACR= 36,86 %)	Vedolizumab (ACR= 59,72 %)
Filgotinib	0,00 (0,00; 0,00)	-24,01 (-68,50; 6,80)	25,28 (-7,70; 56,10)	29,60 (-3,54; 60,42)	45,13 (14,42; 75,95)	11,13 (-25,92; 41,95)	-3,50 (-40,12; 27,31)	32,32 (-1,76; 63,14)	9,46 (-26,41; 40,28)
Golimumab	24,01 (-35,91; 30,82)	0,00 (0,00; 0,00)	49,30 (-5,61; 56,10)	53,61 (-1,42; 60,42)	69,15 (15,93; 75,95)	35,14 (-23,07; 41,95)	20,51 (-37,34; 27,31)	56,34 (0,57; 63,14)	33,47 (-23,74; 40,28)
Mirikizumab	-25,28 (-46,21; 14,71)	-49,30 (-75,16; 6,80)	0,00 (0,00; 0,00)	4,32 (-9,99; 25,54)	19,85 (9,34; 33,67)	-14,15 (-33,08; 19,12)	-28,79 (-47,26; 3,11)	7,04 (-8,49; 31,07)	-15,82 (-33,47; 13,69)
Ozanimod	-29,60 (-48,56; 6,79)	-53,61 (-76,99; 3,46)	-4,32 (-17,22; 14,82)	0,00 (0,00; 0,00)	15,53 (5,75; 28,53)	-18,47 (-35,65; 11,89)	-33,10 (-49,88; -3,99)	2,72 (-11,45; 24,80)	-20,14 (-36,18; 6,85)
Placebo	-45,13 (-55,81; -25,93)	-69,15 (-82,88; -37,13)	-19,85 (-25,61; -12,28)	-15,53 (-21,48; -7,63)	0,00 (0,00; 0,00)	-34,00 (-43,37; -18,66)	-48,64 (-57,69; -34,11)	-12,81 (-19,75; -3,06)	-35,67 (-44,16; -22,55)
Upadacitinib 15 mg	-11,13 (-42,22; 30,82)	-35,14 (-71,40; 6,80)	14,15 (-10,88; 56,10)	18,47 (-6,73; 60,42)	34,00 (11,40; 71,03)	0,00 (0,00; 0,00)	-14,63 (-27,92; 2,59)	21,19 (-4,98; 63,14)	-1,67 (-29,66; 40,28)
Upadacitinib 30 mg	3,50 (-34,97; 30,82)	-20,51 (-65,63; 6,80)	28,79 (-1,80; 56,10)	33,10 (2,30; 60,42)	48,64 (21,26; 75,95)	14,63 (-2,00; 36,20)	0,00 (0,00; 0,00)	35,83 (3,74; 63,14)	12,96 (-21,49; 40,28)



Intervention	Filgotinib (ACR= 69,18 %)	Golimumab (ACR= 93,20 %)	Mirikizumab (ACR= 43,90 %)	Ozanimod (ACR= 39,58 %)	Placebo (ACR= 24,05 %)	Upadacitinib 15 mg (ACR= 58,05 %)	Upadacitinib 30 mg (ACR= 72,69 %)	Ustekinumab (ACR= 36,86 %)	Vedolizumab (ACR= 59,72 %)
Ustekinumab	-32,32 (-50,48; 3,46)	-56,34 (-78,39; -1,42)	-7,04 (-20,08; 13,14)	-2,72 (-15,92; 17,83)	12,81 (2,18; 27,75)	-21,19 (-37,81; 9,06)	-35,83 (-52,10; -6,70)	0,00 (0,00; 0,00)	-22,86 (-38,51; 4,33)
Vedolizumab	-9,46 (-40,43; 30,82)	-33,47 (-70,14; 6,80)	15,82 (-8,19; 55,98)	20,14 (-4,07; 60,42)	35,67 (14,59; 68,25)	1,67 (-27,13; 41,95)	-12,96 (-41,28; 27,31)	22,86 (-2,49; 63,14)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate



7.5 Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2

Den relative risiko er beregnet ud fra netværksanalyser baseret på en frekventistisk *random effects* netværksmetaanalyse. Den relative risiko er beregnet for række versus kolonne.

Tabel 7-7: Relativ risiko (95 % CI) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).

Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,59 (0,16; 2,12)	0,74 (0,23; 2,31)	0,61 (0,13; 2,87)	1,33 (0,51; 3,42)	0,13 (0,02; 0,84) (*)	0,09 (0,02; 0,41) (*)	0,13 (0,02; 0,73) (*)	0,90 (0,24; 3,36)
Filgotinib	1,70 (0,47; 6,16)	Filgotinib	1,26 (0,43; 3,69)	1,04 (0,23; 4,65)	2,26 (0,95; 5,38)	0,22 (0,04; 1,37)	0,15 (0,03; 0,67) (*)	0,22 (0,04; 1,19)	1,54 (0,44; 5,41)
Mirikizumab	1,36 (0,43; 4,26)	0,80 (0,27; 2,34)	Mirikizumab	0,83 (0,21; 3,29)	1,80 (0,95; 3,41)	0,18 (0,03; 0,99) (*)	0,12 (0,03; 0,48) (*)	0,18 (0,04; 0,85) (*)	1,23 (0,40; 3,73)
Ozanimod	1,64 (0,35; 7,66)	0,96 (0,21; 4,28)	1,21 (0,30; 4,78)	Ozanimod	2,17 (0,64; 7,34)	0,21 (0,03; 1,60)	0,14 (0,02; 0,81) (*)	0,21 (0,03; 1,40)	1,48 (0,32; 6,77)
Placebo	0,75 (0,29; 1,95)	0,44 (0,19; 1,05)	0,56 (0,29; 1,06)	0,46 (0,14; 1,56)	Placebo	0,10 (0,02; 0,49) (*)	0,07 (0,02; 0,23) (*)	0,10 (0,02; 0,41) (*)	0,68 (0,27; 1,69)



Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Tofacitinib	7,72 (1,19; 49,94) (*)	4,53 (0,73; 28,16)	5,69 (1,01; 32,14) (*)	4,72 (0,63; 35,54)	10,23 (2,05; 51,10) (*)	Tofacitinib	0,67 (0,09; 5,10)	1,00 (0,12; 8,67)	6,97 (1,10; 44,27) (*)
Upadacitinib 45 mg	11,55 (2,42; 55,15) (*)	6,78 (1,49; 30,86) (*)	8,52 (2,10; 34,48) (*)	7,07 (1,24; 40,31) (*)	15,31 (4,42; 53,06) (*)	1,50 (0,20; 11,43)	Upadacitinib 45 mg	1,50 (0,23; 10,03)	10,43 (2,23; 48,72) (*)
Ustekinumab	7,69 (1,38; 42,88) (*)	4,51 (0,84; 24,10)	5,66 (1,18; 27,25) (*)	4,70 (0,72; 30,88)	10,18 (2,43; 42,73) (*)	1,00 (0,12; 8,59)	0,67 (0,10; 4,44)	Ustekinumab	6,94 (1,27; 37,95) (*)
Vedolizumab	1,11 (0,30; 4,12)	0,65 (0,18; 2,29)	0,82 (0,27; 2,49)	0,68 (0,15; 3,10)	1,47 (0,59; 3,65)	0,14 (0,02; 0,91) (*)	0,10 (0,02; 0,45) (*)	0,14 (0,03; 0,79) (*)	Vedolizumab

* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



Tabel 7-8: Relativ risiko (95 % CI) for mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).

Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab
Filgotinib	Filgotinib	0,92 (0,33; 2,58)	1,08 (0,37; 3,17)	2,30 (0,94; 5,61)	0,39 (0,12; 1,30)	0,30 (0,09; 1,00)	2,03 (0,71; 5,81)	0,43 (0,10; 1,85)
Mirikizumab	1,09 (0,39; 3,05)	Mirikizumab	1,18 (0,54; 2,59)	2,50 (1,49; 4,18) (*)	0,42 (0,16; 1,11)	0,33 (0,13; 0,85) (*)	2,21 (1,04; 4,71) (*)	0,47 (0,13; 1,65)
Ozanimod	0,92 (0,32; 2,70)	0,85 (0,39; 1,86)	Ozanimod	2,12 (1,17; 3,83) (*)	0,36 (0,13; 0,98) (*)	0,28 (0,10; 0,75) (*)	1,87 (0,83; 4,21)	0,40 (0,11; 1,45)
Placebo	0,44 (0,18; 1,07)	0,40 (0,24; 0,67) (*)	0,47 (0,26; 0,85) (*)	Placebo	0,17 (0,08; 0,38) (*)	0,13 (0,06; 0,29) (*)	0,88 (0,51; 1,54)	0,19 (0,06; 0,59) (*)
Upadacitinib 15 mg	2,57 (0,77; 8,60)	2,36 (0,90; 6,18)	2,78 (1,02; 7,62) (*)	5,89 (2,61; 13,30) (*)	Upadacitinib 15 mg	0,78 (0,56; 1,08)	5,21 (1,95; 13,95) (*)	1,11 (0,27; 4,52)
Upadacitinib 30 mg	3,30 (1,00; 10,93)	3,03 (1,18; 7,83) (*)	3,58 (1,33; 9,66) (*)	7,58 (3,42; 16,81) (*)	1,29 (0,92; 1,79)	Upadacitinib 30 mg	6,70 (2,54; 17,68) (*)	1,43 (0,36; 5,75)
Ustekinumab	0,49 (0,17; 1,41)	0,45 (0,21; 0,96) (*)	0,53 (0,24; 1,20)	1,13 (0,65; 1,97)	0,19 (0,07; 0,51) (*)	0,15 (0,06; 0,39) (*)	Ustekinumab	0,21 (0,06; 0,76) (*)
Vedolizumab	2,31 (0,54; 9,85)	2,12 (0,61; 7,42)	2,50 (0,69; 9,06)	5,30 (1,69; 16,61) (*)	0,90 (0,22; 3,66)	0,70 (0,17; 2,81)	4,69 (1,32; 16,67) (*)	Vedolizumab

* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



7.6 Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 2

De absolutte forskelle er beregnet ud fra netværksanalyserne præsenteret i bilag 9.5 ud fra en antaget komparator rate (ACR) for placebo udregnet som medianen på tværs af studier. De absolutte forskelle er beregnet for række versus kolonne.

Tabel 7-9: Absolut risiko (95 % CI) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Intervention	Adalimumab (ACR= 4,21 %)	Filgotinib (ACR= 7,17 %)	Mirikizumab (ACR= 5,71 %)	Ozanimod (ACR= 6,88 %)	Placebo (ACR= 3,17 %)	Tofacitinib (ACR= 32,47 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 48,60 %)	Ustekinumab (ACR= 32,33 %)	Vedolizumab (ACR= 4,66 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-2,96 (-6,01; 8,03)	-1,50 (-4,37; 7,50)	-2,67 (-5,98; 12,83)	1,03 (-1,54; 7,68)	-28,26 (-31,82; - 5,25)	-44,39 (-47,72; - 28,52)	-28,12 (-31,58; - 8,86)	-0,45 (-3,53; 11,01)
Filgotinib	2,96 (-2,22; 21,70)	0,00 (0,00; 0,00)	1,46 (-3,27; 15,37)	0,29 (-5,27; 25,14)	3,99 (-0,16; 13,89)	-25,30 (-31,31; 12,12)	-41,43 (-47,02; - 15,96)	-25,16 (-30,99; 5,98)	2,51 (-2,62; 20,56)
Mirikizumab	1,50 (-2,39; 13,71)	-1,46 (-5,23; 9,61)	0,00 (0,00; 0,00)	-1,17 (-5,44; 15,76)	2,53 (-0,17; 7,66)	-26,76 (-31,46; - 0,22)	-42,89 (-47,19; - 25,49)	-26,62 (-31,14; - 4,87)	1,05 (-2,79; 12,73)
Ozanimod	2,67 (-2,74; 28,03)	-0,29 (-5,63; 23,55)	1,17 (-3,97; 21,57)	0,00 (0,00; 0,00)	3,70 (-1,14; 20,11)	-25,59 (-31,55; 19,32)	-41,72 (-47,39; - 9,36)	-25,45 (-31,28; 12,86)	2,22 (-3,16; 26,87)
Placebo	-1,03 (-2,98; 3,98)	-3,99 (-5,84; 0,39)	-2,53 (-4,03; 0,32)	-3,70 (-5,94; 3,87)	0,00 (0,00; 0,00)	-29,29 (-31,83; - 16,60)	-45,42 (-47,68; - 37,59)	-29,15 (-31,57; - 19,01)	-1,48 (-3,38; 3,24)



Intervention	Adalimumab (ACR= 4,21 %)	Filgotinib (ACR= 7,17 %)	Mirikizumab (ACR= 5,71 %)	Ozanimod (ACR= 6,88 %)	Placebo (ACR= 3,17 %)	Tofacitinib (ACR= 32,47 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 48,60 %)	Ustekinumab (ACR= 32,33 %)	Vedolizumab (ACR= 4,66 %)
Tofacitinib	28,26 (0,81; 95,79)	25,30 (-1,95; 92,83)	26,76 (0,04; 94,29)	25,59 (-2,57; 93,12)	29,29 (3,32; 96,83)	0,00 (0,00; 0,00)	-16,13 (-44,35; 51,40)	0,14 (-28,57; 67,67)	27,81 (0,45; 95,34)
Upadacitinib 45 mg	44,39 (5,97; 95,79)	41,43 (3,51; 92,83)	42,89 (6,29; 94,29)	41,72 (1,64; 93,12)	45,42 (10,85; 96,83)	16,13 (-26,10; 67,53)	0,00 (0,00; 0,00)	16,27 (-25,04; 67,67)	43,94 (5,75; 95,34)
Ustekinumab	28,12 (1,59; 95,79)	25,16 (-1,12; 92,83)	26,62 (1,01; 94,29)	25,45 (-1,96; 93,12)	29,15 (4,53; 96,83)	-0,14 (-28,72; 67,53)	-16,27 (-43,75; 51,40)	0,00 (0,00; 0,00)	27,67 (1,25; 95,34)
Vedolizumab	0,45 (-2,96; 13,14)	-2,51 (-5,84; 9,22)	-1,05 (-4,18; 8,49)	-2,22 (-5,86; 14,47)	1,48 (-1,30; 8,41)	-27,81 (-31,73; -2,87)	-43,94 (-47,60; -26,84)	-27,67 (-31,48; -6,85)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate

Tabel 7-10: Absolut risiko (95 % CI) for mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Intervention	Filgotinib (ACR= 33,01 %)	Mirikizumab (ACR= 35,94 %)	Ozanimod (ACR= 30,46 %)	Placebo (ACR= 14,38 %)	Upadacitinib 15 mg (ACR= 84,75 %)	Upadacitinib 30 mg (ACR= 100,00 %)	Ustekinumab (ACR= 16,27 %)	Vedolizumab (ACR= 76,23 %)
Filgotinib	0,00 (0,00; 0,00)	-2,94 (-24,18; 56,64)	2,55 (-19,17; 66,01)	18,63 (-0,88; 66,32)	-51,74 (-74,90; 15,25)	-69,72 (-90,85; 0,00)	16,74 (-4,74; 78,22)	-43,23 (-68,49; 23,77)



Intervention	Filgotinib (ACR= 33,01 %)	Mirikizumab (ACR= 35,94 %)	Ozanimod (ACR= 30,46 %)	Placebo (ACR= 14,38 %)	Upadacitinib 15 mg (ACR= 84,75 %)	Upadacitinib 30 mg (ACR= 100,00 %)	Ustekinumab (ACR= 16,27 %)	Vedolizumab (ACR= 76,23 %)
Mirikizumab	2,94 (-20,19; 66,99)	0,00 (0,00; 0,00)	5,49 (-14,06; 48,32)	21,57 (7,11; 45,74)	-48,80 (-71,02; 9,40)	-67,03 (-87,22; -14,93)	19,68 (0,61; 60,28)	-40,29 (-65,96; 23,77)
Ozanimod	-2,55 (-22,59; 56,02)	-5,49 (-22,05; 30,81)	0,00 (0,00; 0,00)	16,08 (2,46; 40,71)	-54,29 (-73,62; -1,39)	-72,06 (-89,64; -24,62)	14,19 (-2,73; 52,28)	-45,78 (-67,82; 23,77)
Placebo	-18,63 (-27,13; 2,15)	-21,57 (-27,35; -11,90)	-16,08 (-22,51; -4,45)	0,00 (0,00; 0,00)	-70,37 (-78,38; -52,30)	-86,81 (-94,05; -70,76)	-1,89 (-8,01; 8,75)	-61,86 (-71,64; -31,20)
Upadacitinib 15 mg	51,74 (-7,71; 66,99)	48,80 (-3,59; 64,06)	54,29 (0,51; 69,54)	70,37 (23,17; 85,62)	0,00 (0,00; 0,00)	-22,26 (-44,28; 0,00)	68,48 (15,39; 83,73)	8,51 (-55,38; 23,77)
Upadacitinib 30 mg	66,99 (-0,08; 66,99)	64,06 (6,31; 64,06)	69,54 (9,95; 69,54)	85,62 (34,79; 85,62)	15,25 (-6,61; 15,25)	0,00 (0,00; 0,00)	83,73 (25,06; 83,73)	23,77 (-49,13; 23,77)
Ustekinumab	-16,74 (-27,32; 13,56)	-19,68 (-28,31; -1,30)	-14,19 (-23,23; 6,15)	1,89 (-5,03; 13,93)	-68,48 (-78,67; -41,20)	-85,08 (-94,34; -60,64)	0,00 (0,00; 0,00)	-59,97 (-71,66; -18,37)
Vedolizumab	43,23 (-15,13; 66,99)	40,29 (-14,15; 64,06)	45,78 (-9,39; 69,54)	61,86 (9,96; 85,62)	-8,51 (-65,99; 15,25)	-30,07 (-82,61; 0,00)	59,97 (5,16; 83,73)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate.



7.7 Oversigt over bivirkninger for mirikizumab

Table 7-11: Oversigt over bivirkninger indberettet for mirikizumab ved randomiserede studier

Systemorganklasse (SOC)	Hypighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Infektioner i øvre luftveje
	Ikke almindelig	Herpes zoster
Immunsystemet	Ikke almindelig	Infusionsrelaterede overfølsomhedsreaktioner
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Reaktioner på infusionsstedet
Undersøgelser	Ikke almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase
	Ikke almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase

Hypighedskategorien for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).



7.8 Cancerrisiko

Tabel 7-12: Cancerrisiko i studierne i netværksmetaanalyserne

Studie	Lægemiddel	Gruppeinddeling i analyser	Opfølgningstid	N i BMSL-gruppe	Total cancer, BMSL-gruppe, n (%)	Ikke-malign hudkræft, BSLM-gruppe, n	N i placebo-gruppe	Total cancer placebo-gruppe, n (%)	Ikke-malign hudkræft, placebo-gruppe, n
LUCENT 1+2	Mirikizumab	<i>As treated</i>	52 uger	1217	8 (0,7 %)	1	64	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
PURSUIT-M	Golimumab	<i>As treated</i>	54 uger	302	3 (1,0 %)	0	156	1 (0,6 %), måske benign	Uklart
UNFI	Ustekinumab	<i>As treated</i>	52 uger	825	7 (0,8 %)	3	319	1 (0,3 %)	0
ULTRA-2	Adalimumab	<i>As treated</i>	52 uger	257	2 (0,8 %)	1	260	0	0
ACT 1	Infliximab	<i>As treated</i>	54 uger	243	2 (0,8 %) + 1 kolon dysplasi	1	121	0	0
ACT 2	Infliximab	<i>As treated</i>	30 uger	241	1 (0,4 %)	0	123	1 (0,8 %)	1
GEMINI-1	Vedolizumab (i.v)	#	52 uger	620	1 (0,2 %)	0	275	3 (1,1 %)	1
VISIBLE 1	Vedolizumab (s.c og iv.)	<i>As treated</i>	46 uger (vedligeholdelsesdelen)	160	Uklart*	Uklart*	56	Uklart*	Uklart*



Studie	Lægemiddel	Gruppeinddeling i analyser	Opfølgningstid	N i BMSL-gruppe	Total cancer, BMSL-gruppe, n (%)	Ikke-malign hudkræft, BSLM-gruppe, n	N i placebo-gruppe	Total cancer placebo-gruppe, n (%)	Ikke-malign hudkræft, placebo-gruppe, n
SELECTION	Filgotinib, 200 mg	<i>As treated</i> [§]	58 uger	507	3 (0,6 %)	2	279	1 (0,4 %)	1
TRUE NORTH	Ozanimod	<i>As treated</i> [§]	52 uger	796	5 (0,6 %)	1	216	0	0
U-ACHIEVE og U-ACCOMPLISH	Upadacitinib	<i>As treated</i> [§]	52 uger	332	0	0	664	0	0
OCTAVE	Tofacitinib	<i>As treated</i> [§]	52 uger	796	7 (0,5 %)	6	234	0	0

[§] En patient analyseres som tilhørende BMSL-gruppen, hvis patienten har modtaget ≥ 1 dosis BMSL og i modsat fald som tilhørende placebo-gruppen.

#The safety population was defined as all patients who received at least one dose of the study drug. The vedolizumab group includes patients who received maintenance therapy with vedolizumab (patients who had a response to vedolizumab as induction therapy and who were assigned to vedolizumab every 4 weeks or every 8 weeks during the trial of maintenance therapy and patients who did not have a response to vedolizumab as induction therapy). The placebo group includes patients who did not receive maintenance therapy with vedolizumab (patients assigned to placebo during the trial of induction therapy and patients who had a response to vedolizumab during that trial and who were assigned to placebo in the trial of maintenance therapy).

* "No serious cases were reported for the AEs of special interest: hypersensitivity (including ISRs or infusion-related AEs), malignancies, and liver injury".

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk