

# Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom

*Direkte indplacering af risankizumab til  
patienter med Crohns sygdom*

# 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 betydelige 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.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	27. oktober 2023
-------------------------	------------------

<b>Ikrafttrædelsesdato</b>	27. oktober 2023
----------------------------	------------------

<b>Dokumentnummer</b>	181345
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>9</b>
1.1	Risankizumab .....	10
<b>2.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>12</b>
3.1	Studie- og populationskarakteristik .....	12
3.1.1	Medicinrådets vurdering af studie og population .....	18
3.2	Databehandling og analyse .....	18
3.3	Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål hos BMLS-naive patienter .....	19
3.3.1	Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (kritisk effektmål).....	19
3.3.2	Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (kritisk effektmål).....	22
3.3.3	Bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser hos alle patienter (kritisk effektmål).....	25
	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler .....	26
3.3.4	Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (vigtigt effektmål) .....	27
3.3.5	Livskvalitet bestemt ved IBDQ (uge 12 og 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (vigtigt effektmål) .....	29
3.3.6	Risiko for bias .....	32
3.3.7	Fra evidens til anbefaling - BMLS-naive patienter .....	33
3.4	Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål hos BMLS-erfarne patienter .....	34
3.4.1	Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (kritisk effektmål) .....	34
3.4.2	Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (kritisk effektmål) .....	37
3.4.3	Bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser hos alle patienter (kritisk effektmål).....	38
3.4.4	Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (vigtigt effektmål) .....	39
3.4.5	Livskvalitet bestemt ved IBDQ (uge 12 og 52) der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (vigtigt effektmål).....	39



3.4.5	Risiko for bias .....	41
3.4.6	Fra evidens til anbefaling – BMLS-erfarne patienter .....	41
3.5	Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler vedr. risankizumab .....	41
<b>4.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>43</b>
<b>4.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>45</b>
<b>5.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>47</b>
6.1	Bilag 1: Kliniske spørgsmål .....	47
6.1.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	47
6.1.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	47
6.2	Bilag 2: Effektestimater for klinisk remission efter induktionsbehandling for klinisk spørgsmål 1 og 2 .....	49
6.2.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	49
6.2.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	51
	Bilag 3: Cochrane – risiko for bias .....	53

©Medicinrådet, 2023  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 27. oktober 2023



# Medicinrådets anbefaling vedr. biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær Crohns sygdom

## Patienter med Crohns sygdom, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Patienter, som udelukkende har modtaget konventionel medicinsk behandling, kortikosteroider samt immunosuppressiva (azathioprin/6-mercaptopurin/metotrexat), betegnes som naive ift. behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL).

Medicinrådet vurderer, at risankizumab skal indplaceres under 'Anvend' for patienter, som ikke tidligere har modtaget BMSL. Indplacering af risankizumab fremgår af nedenstående tabel og sker på baggrund af de kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.



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

Lægemiddel		
	Adalimumab	Induktionsdosis: S.c 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
	Infliximab	Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Risankizumab	Induktionsdosis: I.v. 600 mg uge 0, 4 og 8. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 360 mg hver 8. uge fra uge 12.
Anvend (til mindst 70 % af populationen*)	Ustekinumab	Induktionsdosis: Uge 0: I.v. 260 mg ( $\leq 55$ kg); 390 mg ( $> 55 - \leq 85$ kg); 520 mg ( $> 85$ kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge.
	Vedolizumab	Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg hver 8. uge.
	Vedolizumab	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	-	-
Anvend ikke rutinemæssigt	Upadacitinib	Induktionsdosis: P.o. 45 mg dagligt i 12 uger. Vedligeholdelsesbehandling: P.o. 15 eller 30 mg dagligt.

\*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge  
Note: I.v.: intravenøs; s.c.: subkutan, p.o.; peroral.



## Patienter med Crohns sygdom, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

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

Medicinerådet vurderer, at risankizumab skal indplaceres under 'Anvend'. Indplacering af risankizumab fremgår af nedenstående tabel og sker på baggrund af de kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.

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

Lægemiddel	
	Adalimumab
	Induktionsdosis: S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
	Infliximab
	Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Risankizumab
	Induktionsdosis: I.v. 600 mg uge 0, 4 og 8. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 360 mg hver 8. uge fra uge 12.
Anvend (til mindst 70 % af populationen*)	Ustekinumab
	Induktionsdosis: Uge 0: I.v. 260 mg ( $\leq 55$ kg); 390 mg ( $> 55 - \leq 85$ kg); 520 mg ( $> 85$ kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg 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	Upadacitinib
	Induktionsdosis: P.o. 45 mg dagligt i 12 uger. Vedligeholdelsesbehandling: P.o. 15 eller 30 mg dagligt.

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge.

Note: I.v.: intravenøs; s.c.: subkutan.; p.o.: peroral.



## Øvrige forhold vedr. risankizumab

For risankizumab gælder de samme overvejelser som for de øvrige lægemidler vedr. initiering, skift, seponering samt monitorering af behandling. Disse overvejelser er beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom, version 1.0. [Find behandlingsvejledningen på denne side.](#) Der foreligger endnu ikke erfaring fra dansk klinisk praksis vedr. interval- og dosisjustering for risankizumab.





# Begreber og forkortelser

<b>ACR:</b>	Antaget komparator rate ( <i>assumed control rate</i> )
<b>APS:</b>	<i>Abdominal pain score</i>
<b>BMSL:</b>	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
<b>CDAI:</b>	<i>Crohns disease activity index</i>
<b>CDEIS:</b>	<i>Crohns disease endoscopic index of severity</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>IL:</b>	Interleukin
<b>I.v.:</b>	Intravenøs
<b>IBDQ:</b>	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
<b>NMA:</b>	Netværksmetaanalyse
<b>P.o.:</b>	Peroral
<b>S.c.:</b>	Subkutan
<b>SES-CD:</b>	<i>Simple endoscopic score for Crohns disease</i>



# 1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af AbbVies ansøgning vedr. vurdering af risankizumab. Medicinrådet har foretaget vurderingen ved en direkte indplacering af risankizumab i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom](#). Risankizumab sammenlignes med de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen. De kliniske spørgsmål i tillægget svarer 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 voksne BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom?*

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

**Tabel 3. Liste over effektmål**

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission, efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Kritisk	Andel patienter, som opnår CDAI-score $\leq$ 150	10 procent-point
Systemisk steroidfri remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Kritisk	Andel patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling efter 52 uger og har en total CDAI-score $\leq$ 150	10 procent-point
Alvorlige uønskede hændelser*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser	5 procent-point
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	Ikke relevant
Endoskopisk/ billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Vigtigt	Andel patienter, som opnår endoskopisk/billeddiagnostisk remission	10 procent-point
Livskvalitet*	Vigtigt	Andel patienter, der opnår score $\geq$ 170 på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procent-point
		Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	16 point



For yderligere information vedr. sygdommen og PICO henvises til [Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom](#).

## 1.1 Risankizumab

Risankizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder selektivt til det ekstracellulære interleukin 23 (IL-23). Herved forhindres frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, og inflammationsprocessen ved Crohns sygdom dæmpes[1].

Virkningsmekanismen for risankizumab er delvist sammenlignelig med virkningsmekanismen for ustekinumab (IL-12- og IL-23-hæmmer), der i forvejen indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom.

Risankizumab, med handelsnavnet Skyrizi, har indikation til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som har udvist utilstrækkeligt respons på, mistet respons eller var intolerante over for enten konventionel behandling eller behandling med et biologisk lægemiddel.

Til patienter med Crohns sygdom administreres risankizumab intravenøst i induktionsperioden og subkutan i vedligeholdelsesperioden.

Induktion: Den anbefalede induktionsdosis af risankizumab er 600 mg i uge 0, 4 og 8 indgivet som intravenøs infusion.

Vedligeholdelse: Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af risankizumab er 360 mg fra uge 12 og hver 8. uge fremadrettet som subkutan injektion. Behandlingen bør seponeres hos patienter, der ikke opnår en terapeutisk effekt inden 24 uger.

Risankizumab har også indikationerne plaque-psoriasis og psoriasisartrit. Til disse sygdomme gives risankizumab i lavere doser. De godkendte doseringer er subkutan dosering med 150 mg i uge 0 og 4 og herefter 150 mg hver 12. uge. Medicinrådet har anbefalet risankizumab til plaque psoriasis: [Risankizumab \(Skyrizi\) \(medicinraadet.dk\) plaque psoriasis](#), men ikke til psoriasisartrit: [Risankizumab \(Skyrizi\) \(medicinraadet.dk\) psoriasisartrit](#).



## 2. Metode

Ansøger har indsendt dokumentation i form af 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 risankizumab og komparatorerne. Sideløbende med denne vurdering af risankizumab vurderer Medicinrådet også upadacitinib til samme indikation. De statistiske analyser er opdateret for begge lægemidler samtidig, og derfor indgår resultater for begge lægemidlerne i begge tillæg.



## 3. Resultater

### 3.1 Studie- og populationskarakteristik

Tabel 4. Oversigt over risankizumab-studier

Studienavn, publikation	Population	Intervention	Komparator	Effektmål som indgår i behandlingsvejledningen	Anvendelse
ADVANCE, D'Haens et al. 2022 [2]	Patienter (16-80 år) med moderat til svær Crohns sygdom (n = 850). Populationen er blandet af BMSL-naive og -erfarne.	Induktion: Risankizumab 600 mg* (n = 336) eller 1200 mg (n = 339) én gang i uge 0, 4 og 8	Placebo (n = 175)	Klinisk remission (uge 12) (co-primært endepunkt) Bivirkninger/Alvorlige uønskede hændelser Livskvalitet ved IBDQ	Klinisk spørgsmål 1 og 2
MOTIVATE, D'Haens et al. 2022 [2]	Patienter (16-80 år) med moderat til svær Crohns sygdom (n = 569). Alle patienter er BMSL-erfarne.	Induktion: Risankizumab 600 mg* (n = 191) eller 1200 mg (n = 191) én gang i uge 0, 4 og 8	Placebo (n = 187)	Klinisk remission (uge 12) (co-primært endepunkt) Bivirkninger/Alvorlige uønskede hændelser Livskvalitet ved IBDQ	Klinisk spørgsmål 2
FORTIFY-substudy 1 Ferrante et al. 2022[3]	Patienter med klinisk respons efter 12-ugers induktionsbehandling med risankizumab i ADVANCE eller MOTIVATE (n=462).	Vedligehold: Risankizumab 180 mg (n = 157) eller 360 mg # (n = 141) én gang hver 8. uge til og med uge 48	Placebo (n = 149)	Steroidfri remission (52 uger) Endoskopisk/billeddiagnostisk remission (52 uger) (bestemt ved SES-CD) Bivirkninger/Alvorlige uønskede hændelser Livskvalitet ved IBDQ	Klinisk spørgsmål 1 og 2

IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, SES-CD: *Simple endoscopic score for Crohns disease*.

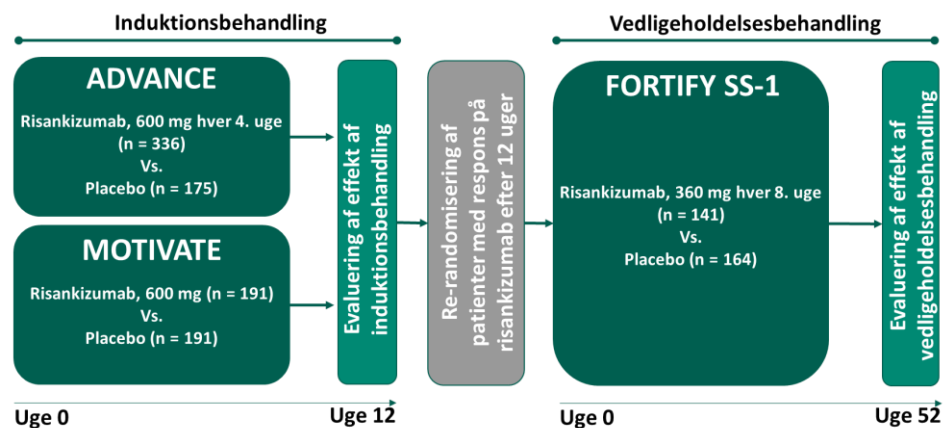
\* Kun den godkendte induktionsdosis 600 mg risankizumab anvendes i vurderingen.

# Kun den godkendte 360 mg vedligeholdelsesdosis anvendes i vurderingen.



Vurderingen tager udgangspunkt i den evidens, der er anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning. De kliniske studier for risankizumab er ADVANCE, MOTIVATE [2] og FORTIFY [3]. Produktresuméer for risankizumab og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning samt tillæg hertil, er ligeledes anvendt.

Herunder (figur 1) er skitseret studiedesign og sammenhæng mellem de to induktionsstudier og vedligeholdelsesstudiet i risankizumabs kliniske studieprogram.



Figur 1. Overblik over de dele af ADVANCE, MOTIVATE og FORTIFY, der indgår i Medicinrådets vurdering af risankizumab

Fase 3-studierne ADVANCE og MOTIVATE undersøgte effekt og sikkerhed ved 12-ugers induktionsbehandling med 600 mg og 1200 mg risankizumab overfor placebo. Patienter, der opnåede klinisk respons på risankizumab ( $\geq 30\%$  reduktion i afføringsfrekvens eller  $\geq 30\%$  reduktion i gennemsnitlig *daily abdominal pain score*) inden 12 uger kunne overgå til opfølgingsstudiet, FORTIFY, hvor de blev re-randomiseret 1:1:1 til behandling med risankizumab (360 mg eller 180 mg hver 8. uge) eller placebo indtil 52 uger. Patienter, der opnåede respons efter placebobehandling i ADVANCE eller MOTIVATE, eller som opnåede respons efter en forlænget induktionsperiode på 24 uger, kunne også indgå i FORTIFY, men disse indgår ikke i den primære effektanalyse i studiet.

De to induktionsstudier (ADVANCE og MOTIVATE) er næsten identiske i studiedesign. Begge er dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier, som undersøger effekten og sikkerheden af 600 mg og 1200 mg risankizumab hos patienter med moderat til svær Crohns sygdom. Patienterne blev randomiseret 2:2:1 til hhv. 600 mg risankizumab, 1200 mg risankizumab og placebo i ADVANCE, mens de blev randomiseret 1:1:1 i MOTIVATE.

Patienter, der kunne indgå i studierne, var 16-80 år og var diagnosticeret med Crohns sygdom minimum 3 måneder før studiestart. Patienterne skulle have moderat til svær sygdomsaktivitet defineret som *Crohns disease activity index* (CDAI) score på 220-450, afføringsfrekvens  $\geq 4$ /dag eller *daily abdominal pain score*  $\geq 2$  samt endoskopisk



bekræftet inflammation bestemt ved *simple endoscopic score for Crohns disease* (SES-CD) score  $\geq 6$  (eller  $\geq 4$ , hvis sygdommen var isoleret til ileum). En patientgruppe med lavere SES-CD-score blev også inkluderet, men disse indgik kun i sikkerhedspopulationen.

Alle patienter i ADVANCE og MOTIVATE havde modtaget tidligere behandling for Crohns sygdom med konventionelle lægemidler og evt. BMSL og ophørt behandlingen grundet utilstrækkeligt klinisk respons, tab af respons eller intolerance. I ADVANCE havde ca. 55 % af patienterne oplevet svigt af BMSL, mens alle patienter i MOTIVATE havde oplevet svigt af BMSL. Patienter uden tidligere svigt af BMSL kunne have modtaget biologisk behandling, og de var derfor ikke nødvendigvis BMSL-naive. Ca. 13 % af patienterne i ADVANCE uden svigt af BMSL havde tidligere modtaget BMSL.

Patienter, som indgik i studierne, kunne modtage samtidig behandling med kortikosteroider, aminosalicylsyre, immunmodulerende behandling og antibiotika relateret til Crohns sygdom, men behandlingen skulle være stabil i hele studieforløbet (hverken øget eller reduceret dosis i forløbet var tilladt).

Induktionsstudierne havde to co-primære endepunkter hhv. endoskopisk respons ( $\geq 50$  % reduktion i SES-CD ift. baseline) og klinisk remission (CDAI  $< 150$ ) begge vurderet efter 12 uger. Klinisk remission blev også vurderet ud fra en kombination af afføringsfrekvens og *abdominal pain score*, men denne definition er ikke relevant ift. effektmålene i Medicinrådets behandlingsvejledning. Af relevans for denne vurdering var de øvrige endepunkter:

- Effekt på livskvalitet målt som ændring ift. baseline i IBDQ-totalscore
- Bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser.

Baselinekarakteristika for patienterne i ADVANCE og MOTIVATE fremgår af Tabel 5.

**Tabel 5. Baselinekarakteristika fra ADVANCE og MOTIVATE for de studiemærke, der indgår i Medicinrådets vurdering af risankizumab**

	ADVANCE		MOTIVATE	
	Risankizumab (n = 336)	Placebo (n = 175)	Risankizumab (n = 191)	Placebo (n = 187)
Køn (mand)	56 %	50 %	48 %	53 %
Alder, middel (standardafvigelse)	38 år (13)	37 år (13)	40 år (14)	39 år (14)
Vægt, middel (standardafvigelse)	70 kg (18)	70 kg (18)	73 kg (20)	73 kg (19)
Sygdomsvarighed, middel (standardafvigelse)	9,0 år (8,8)	8,2 år (7,1)	10,9 år (7,7)	12,5 år (9,7)
Sygdomslokalisering				



	ADVANCE		MOTIVATE	
	Risankizumab (n = 336)	Placebo (n = 175)	Risankizumab (n = 191)	Placebo (n = 187)
Kun ileum	16 %	11 %	17 %	14 %
Kun kolon	34 %	40 %	39 %	39 %
Ileum og kolon	50 %	49 %	44 %	47 %
I behandling med kortikosteroid	30 %	28 %	34 %	36 %
I behandling med immunomodulator	26 %	24 %	19 %	21 %
BMSL-erfaren	63 %	62 %	100 %	100 %
Antal BMSL-svigt				
0	42 %	45 %	0 %	0 %
1	30 %	23 %	48 %	47 %
> 1	28 %	32 %	52 %	53 %
Fækal calprotectin, median (min-max)	960 mg/kg (30-14690)	1200 mg/kg (30-26786)	1367 mg/kg (30-28800)	988 mg/kg (30-28800)
C-reaktivt protein, median (min-max)	7,3 mg/l (0,2-181)	8,4 mg/l (0,24-118)	11,7 mg/l (0,2-167)	9,4 mg/l (0,2-139)
Serum IL-22, median (min-max)	3,9 pg/ml (1,2-28,3)	6,9 pg/ml (2,2-29,1)	4,5 pg/ml (0,7-109)	3,4 pg/ml (1,6-41,6)
CDAI, middel (standardafvigelse)	311 (62)	319 (59)	311 (64)	320 (70)
SES-CD, middel (standardafvigelse)	14,7 (7,7)	13,8 (6,8)	14,4 (7,6)	15,0 (8,1)
Daglig afføringsfrekvens, middel (standardafvigelse)	5,8 (2,7)	6,1 (2,8)	6,2 (3,1)	6,4 (2,9)
Daglig APS, middel (standardafvigelse)	1,8 (0,6)	1,9 (0,6)	1,9 (0,5)	1,8 (0,5)

APS: *Abdomial pain score*, BMSL: Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler, CDAI: *Crohns disease activity index*, SES-CD: Simple endoscopic score for Crohns disease.





Patienterne fra ADVANCE og MOTIVATE med klinisk respons efter enten 12 uger eller 24-ugers behandling (risankizumab eller placebo) kunne indgå i vedligeholdelsesstudiet, FORTIFY. I FORTIFY blev patienterne inddelt i grupper afhængig af længden af induktionsbehandlingen (12 eller 24 uger), og om patienterne havde modtaget risankizumab eller placebo i induktionsstudierne. Patienterne, der havde responderet på behandling med risankizumab efter 12 uger, indgik i FORTIFY substudy 1 (SS1), som er relevant ift. Medicinrådets behandlingsvejledning. Effektdata i dette tillæg stammer udelukkende fra denne patientpopulation. Patienterne i FORTIFY-SS1 blev re-randomiseret i forholdet 1:1:1 til behandling med risankizumab (180 mg eller 360 mg) eller placebo ved subkutan injektion i uge 0, 8, 16, 24, 32, 40 og 48, hvorefter effektmålene blev endelig opgjort i uge 52. Re-randomiseringen var stratificeret ift. endoskopisk respons ( $\geq 50\%$  reduktion i SES-CD ift. baseline), klinisk remission (opgjort ved afføringsfrekvens og *abdominal pain score*) og risankizumabdosis i induktionsstudiet (600 mg eller 1200 mg).

FORTIFY-SS1 havde to co-primære endepunkter, hhv. endoskopisk respons og klinisk remission efter 52 uger, begge bedømt efter samme kriterier som i ADVANCE og MOTIVATE. Øvrige effektmål af relevans for denne vurdering var:

- Steroidfri klinisk remission ved CDAI, defineret som ingen steroid behandling i minimum 90 dage op til uge 52 og CDAI < 150
- Endoskopisk/billeddiagnostisk remission efter 52 uger defineret som SES-CD  $\leq 4$ , minimum 2 points reduktion ift. baseline og ingen subscore > 1 af de individuelle variable
- Effekt på livskvalitet målt ved IBDQ
- Bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser.

ITT-populationen i FORTIFY-SS1 indeholdt 462 patienter, hvoraf 124 patienter ikke havde tidligere svigt af BMSL. Sikkerhedspopulationen inkluderede herudover patienterne med lav SES-CD-score ved baseline i ADVANCE og MOTIVATE, patienter, der havde modtaget 24-ugers induktionsbehandling, og patienter fra non-kompliance sites (542 patienter i alt).

Baselinekarakteristika fra FORTIFY-SS1 fremgår af Tabel 6. Baselinekarakteristik fra FORTIFY-SS1 er opgjort for populationerne før induktionsbehandlingen i den øverste del af tabellen. I den nederste del fremgår baselinelinekarakteristik for de samme populationer målt efter re-randomisering i FORTIFY-SS1.

Karakteristika for populationerne behandlet med 1200 mg risankizumab i ADVANCE/MOTIVATE og 180 mg risankizumab i FORTIFY-SS1 er udeladt, da disse doseringer ikke indgår i den godkendte indikation og derfor ikke er relevante for behandlingsvejledningen.



**Tabel 6. Baselinekarakteristika fra FORTIFY-SS1 for de studiearme, der indgår i Medicinrådets vurdering af risankizumab.**

	FORTIFY-SS1	
	Risankizumab (n = 141)	Placebo (n = 164)
<b>Baselinekarakteristik inden induktionsbehandling</b>		
Køn (mand)	57 %	54 %
Alder, middel (standardafvigelse)	37 år (13)	38 år (13)
Vægt, middel (standardafvigelse)	70 kg (18)	72 kg (19)
Sygdomsvarighed, middel (standardafvigelse)	9,3 år (8,1)	9,6 år (8,8)
Sygdomslokalisering		
Kun ileum	11 %	14 %
Kun Kolon	42 %	38 %
Ileum og Kolon	48 %	48 %
I behandling med kortikosteroid	30 %	31 %
I behandling med immunomodulator	28 %	24 %
BMSL-erfaren	74,5 %	75,0 %
Antal BMSL-svigt		
0	27,7 %	25,0 %
1	36,2 %	36,6 %
> 1	36,2 %	38,4 %
Fækal calprotectin, median (min-max)	1543 mg/kg (30-14649)	795 mg/kg (30-11378)
C-reaktivt protein, median (min-max)	10,1 mg/l (0,25-129)	7,7 mg/l (0,3-181)
CDAI, middel (standardafvigelse)	309 (61)	307 (65)
SES-CD, middel (standardafvigelse)	14,3 (7,4)	14,0 (7,1)
Daglig afføringsfrekvens, middel (standardafvigelse)	5,9 (2,6)	5,8 (2,7)
Daglig APS, middel (standardafvigelse)	1,8 (0,5)	1,9 (0,5)



	FORTIFY-SS1	
	Risankizumab (n = 141)	Placebo (n = 164)
<b>Baselinekarakteristik efter re-randomisering til vedligeholdelsesbehandling</b>		
Fækal calprotectin, median (interkvartil range)	424 mg/kg (1312)	307 mg/kg (807)
C-reaktivt protein, median (interkvartil range)	3,9 mg/l (6,6)	4,1 mg/l (7,1)
CDAI, middel (standardafvigelse)	137 (68)	134 (81)
SES-CD, middel (standardafvigelse)	8,5 (7,3)	7,6 (6,6)
Daglig afføringsfrekvens, middel (standardafvigelse)	2,1 (1,8)	1,8 (1,8)
Daglig APS, middel (standardafvigelse)	0,7 (0,6)	0,7 (0,6)
Andel i klinisk remission (CDAI < 150)	58,7 %	58,9 %
Andel med endoskopisk respons	40,4 %	45,1 %
Andel i endoskopisk remission	28,7 %	28,4 %

APS: *Abdominal pain score*, BMSL: Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler, CDAI: *Crohns disease activity index*, SES-CD: Simple endoscopic score for Crohns disease.

### 3.1.1 Medicinrådets vurdering af studie og population

Medicinrådet vurderer, at populationerne i ADVANCE, MOTIVATE og FORTIFY-SS1 overordnet set er balancerede og repræsenterer en relevant population ift. at vurdere den forventede effekt af risankizumab i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget bemærker, at patienter uden svigt af BMSL i ADVANCE og FORTIFY-SS1 ikke nødvendigvis er BMSL-naive, da patienterne godt kunne have modtaget tidligere BMSL-behandling, men siden ophørt behandlingen af andre årsager end behandlingssvigt. Dette var tilfældet for ca. 13 % af patienter uden BSML-svigt i ADVANCE. Medicinrådet vurderer, at populationen uden svigt af BMSL sandsynligvis er repræsentativ for en BMSL-naiv population, mens populationen, som har oplevet tidligere svigt af BMSL, er repræsentativ for BMSL-erfarne patienter.

## 3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

I induktionsstudier af risankizumab afprøves både 600 mg og 1200 mg som induktionsdosis. Medicinrådet vurderer kun den godkendte induktionsdosering på 600



mg. Ligeledes afprøves både 160 mg og 360 mg som vedligeholdelsesdosis. Medicinrådet vurderer kun den godkendte vedligeholdelsesdosis på 360 mg.

Da der ikke findes direkte sammenligninger af risankizumab og de øvrige lægemidler, har Medicinrådet udført en indirekte komparativ analyse (netværksmeta-analyse) på baggrund af data for risankizumab og de data, der ligger til grund for udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning inkl. tillæg. De statistiske analyser følger fremgangsmåden, der er anvendt i behandlingsvejledningen, som kan findes [her](#).

Kliniske studier af Crohns sygdom anvender forskellige studiedesign (*treat-through* og re-randomiserede studier), og i behandlingsvejledningen var data for disse studier derfor analyseret særskilt, på nær effektmålet alvorlige uønskede hændelser. Ved udarbejdelsen af dette tillæg har Medicinrådet valgt kun at foretage opdaterede analyser baseret på studier med re-randomiseret design, idet studierne af risankizumab anvender dette studiedesign.

I forbindelse med opdateringen af netværksmetaanalysen har Medicinrådet også inkluderet data for upadacitinib i netværket. Upadacitinib er vurderet af Medicinrådet på samme tid som risankizumab (se tillæg vedr. upadacitinib til behandlingsvejledning for Crohns sygdom).

Medicinrådet har tidligere udført netværksmetaanalyser for alvorlige uønskede hændelser, 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 alvorlige uønskede hændelser, ses ofte ikke en forskel til placebo, fordi sygdommen i sig selv også giver ophav til alvorlige uønskede hændelser, f.eks. 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 *alvorlige uønskede hændelser* vha. netværksmetaanalyser.

### 3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål hos BMSL-naive patienter

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

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

I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, der opnår CDAI  $\leq$  150 efter 6-8-ugers induktionsbehandling. Fagudvalget har tidligere vurderet, at data frem til uge 12 kan benyttes til vurdering af effektmålet.



### Risankizumab vs. placebo

I ADVANCE rapporteres effektmålet som andel af patienter, der opnår CDAI < 150 efter 12-ugers behandling.

**Tabel 7. Klinisk remission ved uge 12 for risankizumab 600 mg vs. placebo (BMSL-naive patienter)**

Klinisk remission efter 12 uger (CDAI < 150) [2]	Risankizumab 600 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
ADVANCE	69/141 (48,9 %)	18/78 (23,1 %)	26 %-point (13; 38 %-point)

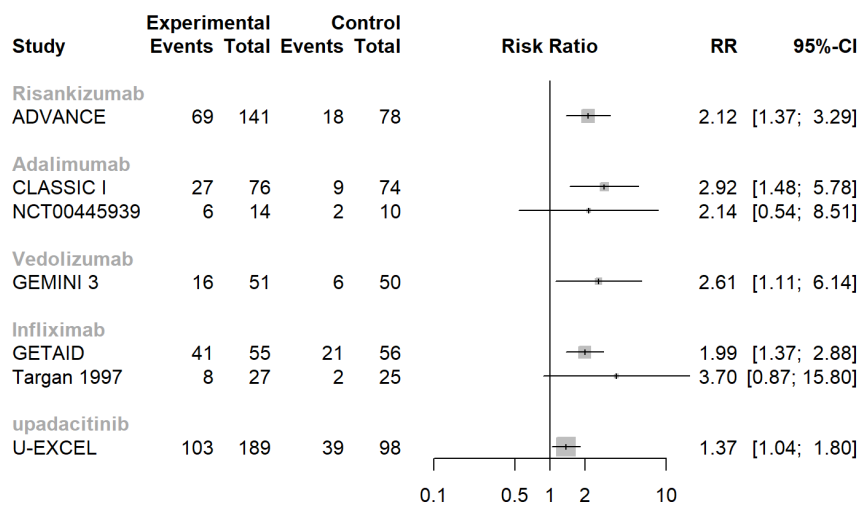
Resultaterne for BMSL-naive patienter fra ADVANCE viser, at risankizumab har en klinisk relevant effekt på klinisk remission vurderet ud fra CDAI over for placebo (26 %-point (13; 38 %-point)). Resultaterne er vist i Tabel 7.

Effekten af risankizumab er tilsvarende efter 8-ugers behandling (forskel på 25,8 %-point).

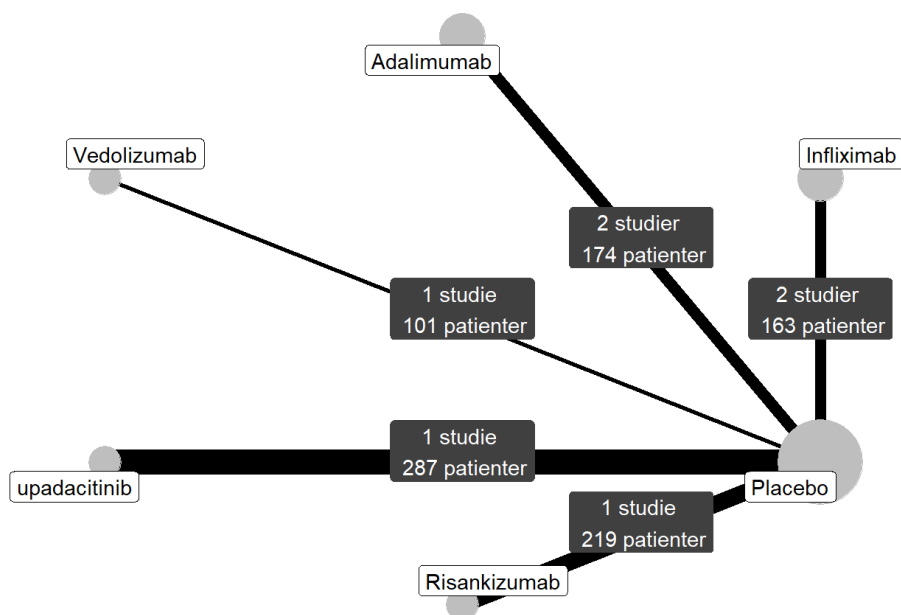
### Sammenligning mellem lægemidler

Risankizumab er sammenlignet med de andre lægemidler via en netværksmetaanalyse med placebo som fælles komparator. I analysen indgår data fra 6-12 uger for risankizumab og alle komparatorerne bortset fra ustekinumab, der ikke er undersøgt i en BMSL-naiv population.

Resultater for alle studier, som indgår i netværksmetaanalysen, kan ses herunder i Figur 2. Netværket er illustreret i Figur 3. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 8. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 2 (afsnit 6.2.1).



**Figur 2. Klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter – resultater fra hvert enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo**



**Figur 3. Klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter – netværk**

**Tabel 8. Klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter – resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	2,75 (1,49; 5,07)	0,81	34,96 (9,80; 80,00)
Vedolizumab	2,61 (1,11; 6,14)	0,75	32,29 (2,27; 80,00)
Risankizumab	2,12 (1,37; 3,29)	0,61	22,41 (7,35; 45,78)
Infliximab	2,07 (1,44; 2,96)	0,59	21,31 (8,82; 39,22)
Upadacitinib	1,37 (1,04; 1,80)	0,23	7,39 (0,78; 16,10)
Placebo	-	0,01	-

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo. Der er ingen statistisk signifikante forskelle mellem de enkelte interventioner, når de alle sammenlignes indbyrdes med hinanden, bortset fra adalimumab har en statistisk signifikant større effekt end upadacitinib. Punktestimerne for de absolutte forskelle overstiger en klinisk relevant forskel ift. placebo for alle lægemidler, bortset fra upadacitinib, men konfidensintervallerne overlapper i alle tilfælde niveauet for klinisk relevans (10 %-point).



Ustekinumab: Data for ustekinumab indgår ikke i NMA'en, da der ikke er identificeret data for BMSL-naive patienter. Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for klinisk remission efter induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Da disse data er baseret på blandede patientpopulationer, kan de ikke indgå i den sammenlignende analyse, men fagudvalget har tidligere valgt at inddrage data i en narrativ sammenligning (se [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom](#)). Pba. de tilgængelige data vurderede fagudvalget, at interventionerne var sammenlignelige ift. effekt målt ved andelen af patienter, der opnår klinisk remission.

Fagudvalget vurderer, pba. den opdaterede NMA samt den narrative gennemgang, at lægemidlerne kan grupperes som vist i Tabel 9.

**Tabel 9. Gruppering af lægemidlerne ift. effekt på andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling BMSL-naive patienter**

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Infliximab
	Risankizumab
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v.)
2	Upadacitinib

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

### **3.3.2 Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (kritisk effektmål)**

Effektmålet er kritisk, da langvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan være forbundet med væsentlige bivirkninger.

I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling og har en total CDAI-score  $\leq 150$  i uge 52.

Fagudvalget har dog vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet.

#### **Risankizumab vs. placebo**

Effektmålet opgøres i denne vurdering som andelen af patienter med respons på risankizumab ved uge 12, som ved uge 52 har opnået klinisk remission og med en steroidfri periode på minimum 90 dage op til uge 52.



Data for steroidfri remission ved behandling med risankizumab (360 mg) sammenlignet med placebo fra FORTIFY kan ses herunder (Tabel 10).

**Tabel 10. Steroidfri remission for risankizumab sammenlignet med placebo ved uge 52 hos BMLS-naive patienter**

Steroidfri remission efter 52 uger (CDAI < 150 og minimum 90 dage uden steroid)	Risankizumab 360 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
FORTIFY [3]	25/39 (64,1 %)	24/41 (58,5 %)	5,6 %-point (-16; 27 %-point)

Efter 52-ugers behandling med risankizumab er 64,1 % af patienterne i steroidfri remission. Der er ikke en statistisk signifikant forskel mellem re-randomisering til fortsat risankizumab eller til placebo for effektmålet.

Fagudvalget bemærker dog, at der i det kliniske studie er dokumenteret en fortsat farmakodynamisk effekt (reduceret serum IL-22 koncentration ift. baseline) efter 52 uger i patientgruppen, der blev re-randomiseret fra risankizumab til placebo [3]. Dette indikerer, at effekten i placebogruppen efter re-randomiseringen delvist kan skyldes residualeffekt af risankizumab fra induktionsperioden. Denne residualeffekt kan være relevant for flere effektmål.

#### Sammenligning mellem lægemidler

Medicinerådet har identificeret data for tre lægemidler, hvor data er opgjort i en BMSL-naiv population med re-randomiseringsdesign (vedolizumab, risankizumab, upadacitinib). For de øvrige lægemidler er der kun rapporteret data fra blandede populationer.

Medicinerådet har derfor valgt kun at vurdere data fra blandede populationer for dette effektmål.

Grundet betydelige forskelle i opgørelsesmetode mellem studier fremstilles data i en naiv sammenligning.

Fagudvalget fremhæver, at det er vanskeligt at sammenligne data på tværs af studierne, da definitionen af steroidfri remission er forskellig mellem studierne. I FORTIFY (risankizumab) og U-ENDURE (upadacitinib) skulle den steroidfri periode være minimum 90 dage op til uge 52, hvorimod der ikke var krav til længden af den steroidfri periode i øvrige studier.

Data fra studier med re-randomiseringsdesign er vist i Tabel 11.





**Tabel 11. Naiv sammenligning af data for steroidfri remission for blandede populationer (BMSL-naive og erfarne) i studier med re-randomiseret design**

Studie, lægemiddel	Intervention	Placebo	Forskel fra placebo (95 % CI)
FORTIFY*, risankizumab [3]	50,2 %	40,2 %	10,0 %-point (2,8; 23,3 %-point)
VISIBLE 2, vedolizumab s.c. [4]	45,3 %	18,2 %	27,1 %-point (11,9; 42,3 %-point)
GEMINI 2, vedolizumab i.v. [5]	31,7 %	15,9 %	16,1 %-point (6,8; 25,5 %-point)
IM-UNITI, ustekinumab [6]	42,6 %	29,8 %	12,9 %-point (1,3; 24,4 %-point)
U-ENDURE*, upadacitinib 15 mg [7]	36,7 %	14,5 %	23,8 %-point (15,5; 32,1 %-point)
U-ENDURE*, upadacitinib 30 mg [7]	46,4 %	14,5 %	32,2 %-point (23,4; 40,9 %-point)

\* I FORTIFY og U-ENDURE var det et krav, at den steroidfri periode var minimum 90 dage op til uge 52.

Fagudvalget bemærker, at andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling med et af lægemidlerne og med placebo, varierer på tværs af de inkluderede studier. Der ses imidlertid generelt en effekt ved re-randomisering til aktiv behandling sammenlignet med re-randomisering til placebo. Særligt i studierne af ustekinumab og risankizumab ses markant højere placeborespons, mens niveauet for den aktive arm synes mere ensartet mellem lægemidlerne.

Konfidensintervallerne er brede og overlapper på tværs af lægemidlerne. Baseret på de tilgængelige data for blandede populationer vurderer fagudvalget derfor, at der ikke kan ses klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne.

For adalimumab og infliximab er der ikke fundet data vedr. steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling for BMSL-naive eller blandede populationer ved hverken *treat-through* eller re-randomiserede studiedesigns, og effekten kan derfor ikke vurderes for disse lægemidler.

I behandlingsvejledningen blev ustekinumab og vedolizumab rangeret i gruppe 1. Fagudvalget rangerer risankizumab på linje med disse, da effekten af risankizumab ikke kan adskilles fra især ustekinumab. Upadacitinib tilføjes ligeledes til gruppe 1 (se i Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. upadacitinib til Crohns sygdom). De øvrige lægemidler blev ikke rangeret.



**Tabel 12. Gruppering af lægemidler vurderet ved systemisk steroidfri remission uge 52 hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Gruppe	Intervention
1	Risankizumab
	Upadacitinib
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v./s.c.)

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge. Adalimumab og infliximab kan ikke grupperes, da effektmålet ikke er opgjort for disse lægemidler.

### 3.3.3 Bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser hos alle patienter (kritisk effektmål)

Bivirkninger er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres, da Crohns sygdom er en livslang sygdom uden kurativ behandling. Som beskrevet i afsnit 3.2, vurderer fagudvalget, at en kvalitativ gennemgang af bivirkninger er tilstrækkelig og undlader derfor at analysere effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* vha. netværksmetaanalyse.

Den kvalitative analyse af de øvrige lægemidler kan ses i hhv. Medicinrådets behandlingsvejledning for Crohns sygdom (vedolizumab, infliximab, adalimumab, ustekinumab) og i tillægget til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. upadacitinib til Crohns sygdom.

Hændelsesfrekvens for alvorlige uønskede hændelser for alle patienter i studierne af risankizumab er angivet i Tabel 13.

**Tabel 13. Hændelsesfrekvenser for alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i studierne af risankizumab (både BMSL-naive og -erfarne patienter)**

Studie, opfølgningstid	Studiearm	Patienter med minimum én alvorlig uønsket hændelse, n (%)
ADVANCE, 12 uger [2]	Risankizumab 600 mg	27/373 (7 %)
	Placebo	28/186 (15 %)
MOTIVATE, 12 uger [2]	Risankizumab 600 mg	10/206 (5 %)
	Placebo	26/207 (13 %)
FORTIFY, 52 uger [3]	Risankizumab 360 mg	24/179 (13 %)
	Placebo	23/184 (13 %)



Der var alvorlige uønskede hændelser (SAE's) ved behandling med risankizumab efter 12 uger (5-7 %) og fra 12-52 uger (13%). I begge studiefaser sås flere eller tilsvarende antal SAE's i placebo-grupperne.

Andelen, der ophørte behandling ved uge 12, var lavere med risankizumab end placebo i begge studier (4,7 % og 3,1 % for risankizumab og 14,3 % og 13,9 % for placebo). I vedligeholdelsesstudiet var der ensartet behandlingsophør på 12 % i begge arme.

For at sammenligne risankizumabs sikkerhed med de øvrige lægemidler er der foretaget en kvalitativ sammenligning af risankizumab og de øvrige lægemidlers bivirkningsprofiler baseret på lægemidlernes produktresuméer. Fagudvalget har valgt ikke at foretage en statistisk analyse af SAE's. Dette skyldes, at SAE's er opgjort ved forskellige studiedesigns, 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 placebo-gruppen. Da placebo er den intervention, der binder netværksmetaanalysen sammen, medfører dette en stor usikkerhed i estimatet af forskellene mellem lægemidlerne.

Fagudvalget har i stedet valgt at inddrage de faktisk rapporterede hændelsesfrekvenser for SAE's for risankizumab og sammenligne med hændelsesfrekvenserne for de øvrige lægemidler, som sammenfattes i bilag 8 i behandlingsvejledningen.

På baggrund af de rapporterede data i studieperioden kan man se man ikke se forskel mellem lægemidlerne ud fra andel patienter som oplever en SAE. Fagudvalget lægger mest vægt på den kvalitative gennemgang af bivirkninger, se næste afsnit.

### **Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler**

#### **Sikkerhedsprofil for risankizumab**

Den kvalitative gennemgang af bivirkningerne ved risankizumab er baseret på EMAs produktresumé [3].

De hyppigste rapporterede bivirkninger i klinisk kontrollerede forsøg med risankizumab er øvre luftvejsinfektioner (fra 13-16 % på tværs af studier til psoriasis og Crohns sygdom). Infektionsraten for både alle infektioner og alvorlige infektioner var dog lavere for patienter behandlet med risankizumab end for patienter behandlet med placebo i både induktions- og vedligeholdelsesperioden. Andre almindelige bivirkninger under behandling med risankizumab er hovedpine, hududslæt, træthed og reaktion ved injektionsstedet. Overordnet set er alvorlige bivirkninger meget sjældne og som oftest associeret med Crohns sygdom.

Endelig bemærker fagudvalget, at risankizumab er en IL-23-hæmmer ligesom ustekinumab, og fagudvalget forventer derfor en lignende bivirkningsprofil af stofferne, selvom risankizumab ikke hæmmer IL-12.



### Fagudvalgets vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. bivirkninger. Dette er primært baseret på lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, infliximab, risankizumab, ustekinumab og vedolizumab er sammenlignelige. Fagudvalget vurderer, at JAK-hæmmere, herunder upadacitinib, har en mere alvorlig bivirkningsprofil og placerer derfor upadacitinib i gruppe 2 (se Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. upadacitinib til Crohns sygdom).

**Tabel 14. Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos den samlede patientpopulation (BMSL-naive og -erfarne)**

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Infliximab
	Risankizumab
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v. og s.c.)
2	Upadacitinib

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

### **3.3.4 Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (vigtigt effektmål)**

Fravær af inflammation i tarmen er et vigtigt behandlingsmål for patienter med Crohns sygdom, idet mukosal heling associerer til et mildere forløb af Crohns sygdom. I Medicinrådets behandlingsvejledning for Crohns sygdom vurderede fagudvalget, at de tilgængelige data var så sparsomme, at de ikke kunne anvendes til vurdering af effektmålet, og at effektmålet derfor ikke kunne vurderes. I forbindelse med denne vurdering samt vurderingen af upadacitinib (se Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. upadacitinib til Crohns sygdom) har fagudvalget valgt at gennemgå data for endoskopisk/billeddiagnostisk remission igen.

Fagudvalget bemærker, at effektmålet i FORTIFY (risankizumab) er opgjort ved hjælp af SES-CD og ikke ved *Crohn's disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS), som defineret i protokollen. Fagudvalget betragter dog SES-CD som et relevant effektmål.

#### **Risankizumab vs. placebo**

Endoskopisk remission defineres i FORTIFY, som SES-CD  $\leq$  4 og mindst en reduktion på 2 point vs. baseline OG ingen delscore større end 1 i nogen individuel variabel.



Data fra FORTIFY er præsenteret i Tabel 15.

**Tabel 15. Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved uge 52 for risankizumab 360 mg vs. placebo (BMSL-naive patienter) bestemt ved SES-CD**

Endoskopisk remission efter 52 uger [3]	Risankizumab 360 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
FORTIFY	19/39 (48,7 %)	9/41 (21,9 %)	26,8 %-point (7,4; 48,7 %-point)

Punktestimatet for forskellen mellem risankizumab og placebo udgør en klinisk relevant forskel, som defineret i protokollen (10 %-point) om end konfidensintervallet overlapper grænsen for mindste klinisk relevante forskel.

#### Sammenligning mellem lægemidler

Date for endoskopisk remission er opgjort forskelligt mellem de undersøgte lægemidler og ofte ikke opdelt i BMSL-naive og BMSL-erfarne patienter.

Fagudvalget har valgt kun at vurdere data fra blandede populationer for dette effektmål.

Grundet betydelige forskelle i opgørelsesmetode mellem studier fremstilles data i en naiv sammenligning (Tabel 16).

**Tabel 16. Naiv sammenligning af data for endoskopisk remission for blandede patienter i studier alle designs**

Studie, lægemiddel	Intervention	Placebo	Forskel fra placebo (95 % CI)	Effektmål bedømt med
EXTEND, adalimumab ( <i>treat-through</i> blandet population) [8]	28,3 %	3 %	-	CDEIS $\leq$ 4
FORTIFY, risankizumab Blandet population [3]	39,1 %	12,8 %	28,5 %-point (19,9; 37,0)	SES-CD $\leq$ 4 og mindst en reduktion på 2 point fra baseline og ingen delscore større end 1
U-ENDURE, upadacitinib 15 mg [7]	19,1 %	5,5 %	14,4 %-point (7,7; 21,0)	SES-CD $\leq$ 4 og mindst en reduktion på 2 point fra baseline og ingen delscore større end 1
U-ENDURE, upadacitinib 30 mg [7]	28,6 %	5,5 %	23,6 %-point (16,1; 31,0)	



Infliximab: Resultater for infliximab ved endoskopiske målinger er opgjort anderledes end for de øvrige lægemidler. Studiet, som måler effekten ved 54 uger, undersøger effekten af episodisk infliximab sammenlignet med planlagte doser af infliximab hver 8. uge. Studiet konkluderer, at gentagne planlagte doseringer med infliximab er bedre til at opretholde remission, forbedre livskvalitet og opnå mukosal heling [9].

Ustekinumab: Data for ustekinumab er ikke opgjort specifikt for endoskopisk remission ved vedligeholdelsesbehandling. Et studie opgør data for endoskopiske målinger ved uge 44 i re-randomiseret design. Her ses en numerisk fordel ved at fortsætte behandling med ustekinumab på ændringer i SES-CD-scoren, endoskopisk respons (50 % reduktion fra baseline i SES-CD-score) og mukosal heling. Ingen forskelle var statistisk signifikante vs. placebo [10].

Der er ikke identificeret data for vedolizumab vedr. endoskopisk remission.

Effekten af lægemidlerne er vanskelig at sammenligne pga. de forskellige opgørelsesmetoder og studiedesign. Fagudvalget bemærker dog, at flere af lægemidlerne, herunder risankizumab, har vist en klinisk relevant effekt på endoskopisk remission i en blandet population. Der laves ikke en rangering af effektmålet.

### **3.3.5 Livskvalitet bestemt ved IBDQ (uge 12 og 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (vigtigt effektmål)**

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, idet patienternes livskvalitet forringes betragteligt ved aktiv Crohns sygdom. I protokollen havde fagudvalget ønsket data for livskvalitet opgjort med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget finder det dog også relevant at vurdere livskvalitet efter induktionsbehandling inden re-randomisering, dvs. ved 6-12 uger, og livskvalitetsdata fra induktionsstudierne er derfor også medtaget i vurderingen.

I Medicinrådets behandlingsvejledning for Crohns sygdom vurderede fagudvalget, at de tilgængelige data var så sparsomme, at de ikke kunne anvendes til vurdering af effektmålet, og effektmålet derfor ikke kunne vurderes. I forbindelse med denne vurdering samt vurderingen af upadacitinib (se Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. upadacitinib til Crohns sygdom) har fagudvalget valgt at gennemgå data igen.

Livskvalitet er opgjort både som en ændring i IBDQ-totalscore ift. baseline samt som andelen af patienter, der opnår remission, defineret som IBDQ-totalscore > 170 point. Begge effektmål er relevante for både induktions- og vedligeholdelsesbehandling.

#### **Risankizumab vs. placebo**

Data for livskvalitet målt ved IBDQ for risankizumab for BMSL-naive patienter er præsenteret nedenfor.



**Tabel 17. Livskvalitet bestemt ved IBDQ for risankizumab efter 12- og 52-ugers behandling (BMLS-naive patienter) [11]**

Effekt mål	Tidspunkt (studie)	Risankizumab	Placebo	Absolut forskel (95 % CI)
Andel med remission (IBDQ-totalscore > 170)	12 uger (ADVANCE)	57/125 (45,8 %)	21/66 (31,9 %)	13,9 %-point (-0,4; 28,2 %-point)
	52 uger (FORTIFY)	28/36 (77,8 %)	26/41 (63,4 %)	14,4 %-point (-5,7; 34,4 %-point)
Ændring fra baseline i IBDQ-totalscore	12 uger (ADVANCE)	44,5 point	22,7 point	21,8 point (11,2; 32,4 point)
	52 uger (FORTIFY)	62,6 point	63,9 point	-1,2 point (-13,5; 11,0 point)

Efter 12-ugers induktionsbehandling ses en større forbedring i livskvalitet hos BMLS-naive patienter behandlet med risankizumab sammenlignet med placebo (forskul 21,8 point). Forskellen er klinisk relevant (> 16 point).

Ved 52 uger ses ingen dokumenteret forskel mellem re-randomisering til fortsat risankizumab eller placebo.

For andelen, som opnår IBDQ > 170, ses et tilsvarende mønster for effekten af risankizumab overfor placebo.

#### **Sammenligning mellem lægemidler**

Data til en naiv sammenligning er samlet nedenfor for hhv. induktionsbehandlingen (Tabel 18) og vedligeholdelsesbehandling fra (Tabel 19).

Data for livskvalitet er opgjort forskelligt mellem de undersøgte lægemidler og ofte ikke opdelt i BMLS-naive og BMLS-erfarne patienter.

Fagudvalget har derfor valgt at foretage sammenligning af data fra alle studier i blandede patientpopulationer for ændring i IBDQ-totalscore.



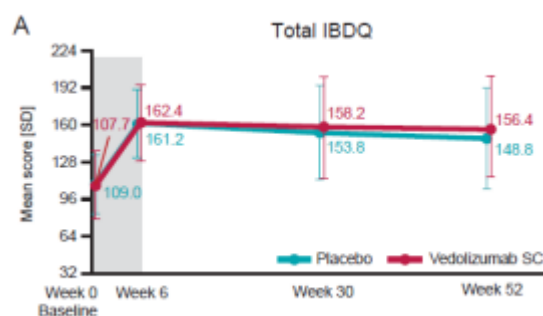
**Tabel 18. Ændring i IBDQ totalscore ift. baseline for blandede patienter efter induktionsbehandling**

Studie, lægemiddel	Intervention	Placebo	Forskel fra placebo (95 % CI)
ACCENT-I, infliximab [12]	37,8 point	Ikke rapporteret	Ikke mulig
UNITI-1, ustekinumab [13]	22,1 point	11,9 point	p < 0.01
UNITI-2, ustekinumab [13]	35,3 point	14,7 point	p < 0.001
ADVANCE, risankizumab [11]	44,3 point	23,6 point	20,7 point (14,3; 27,1)
U-Excel, upadacitinib*	46,3 point	24,4 point	21,8 point (15,6; 28,1)
U-Exceed, upadacitinib*	46,0 point	21,6 point	24,3 point (17,2; 31,5)

\*Data fra ansøgning

Efter induktionsbehandling ses for ustekinumab, risankizumab og upadacitinib en statistisk forskel i livskvalitet i forhold til placebo. Effektestimerne overstiger klinisk relevans, fraset UNITI-1-studiet af ustekinumab.

I behandlingsvejledningen var der ikke identificeret studier, som rapporterer livskvalitet efter induktionsbehandling med vedolizumab sammenlignet med placebo. VISIBLE-2 rapporterer dog ændring i livskvalitet efter i.v. vedolizumab uden placebo sammenligning. Se grå markering i figur herunder [14]. På gruppeniveau ses en ændring på ca. 50 point fra baseline.



Et mindre studie af japanske patienter rapporterer desuden livskvalitet ved adalimumabbehandling. Disse data gengives ikke her, da der er tale om et mindre studie med patienter, der ikke repræsenterer danske patienter.





**Table 19. Naiv sammenligning af data for livskvalitet for blandede patienter efter vedligeholdelsesbehandling**

Studie, lægemiddel	Intervention	Placebo	Forskel fra placebo (95 % CI)
ACCENT-I, infliximab [12]	22,1 point	8,9 point	13,2 point (ikke angivet)
FORTIFY, risankizumab	62,6 point	56,4 point	5,8 point (-1,2; 12,8)
IM-UNITI, ustekinumab* [15]	-8,9 point	-21,5 point	p < 0.001
VISIBLE, vedolizumab s.c.	48,7 point	39,7 point	Ikke beregnet
U-ENDURE, upadacitinib# 15 mg	53,9 point	46,4 point	12,9 point (4,3; 21,4)
30 mg	64,5 point	46,4 point	18,1 point (9,8; 26,4)

\* Ændring fra baseline af vedligeholdelsesbehandling. #Data fra ansøgning

Der er ikke identificeret *treat-through*-studier, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen efter vedligeholdelsesbehandling. Data er derfor alle fra re-randomiseringsstudier.

Som det kan ses af ovenstående, er data efter vedligeholdelsesbehandling opgjort forskelligt.

Fagudvalget bemærker, at datagrundlaget til at vurdere livskvalitet samlet set er fragmenteret, og at det derfor er vanskeligt at sammenligne lægemidlernes effekt. Fagudvalget laver derfor ikke nogen gruppering af lægemidlerne. Det bemærkes dog, at fagudvalget forventer en sammenhæng mellem livskvalitet og symptomer, som delvist er fanget af andre effektmål.

### 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 (ADVANCE og FORTIFY). Risiko for bias-profilen fremgår af bilag 3 (afsnit 0), mens der for studier af de øvrige lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning og Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. upadacitinib.



### 3.3.7 Fra evidens til anbefaling - BMLS-naive patienter

Risankizumab har vist en klinisk relevant effekt på klinisk remission og livskvalitet efter induktionsperioden sammenlignet med placebo hos BMLS-naive patienter. Samtidig er der en klinisk betydende effekt på andelen der opnår endoskopisk/billeddiagnostisk remission efter 52 ugers behandling sammenlignet med placebo. Der er ikke en dokumenteret klinisk relevant effekt på steroidfri remission eller livskvalitet efter 52 uger hos BMLS-naive patienter for risankizumab sammenlignet med placebo. Dette kan måske til dels skyldes en residual effekt af risankizumab fra induktionsfasen i placebogruppen.

En statistisk sammenligning med andre lægemidler kunne alene udføres for klinisk remission efter induktionsperioden pga. begrænsede data for komparatorerne og uensartede opgørelser for effektmålene imellem studierne.

Fagudvalget vurderer, at en sammenlignelig andel af BMLS-naive patienter opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med risankizumab, adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (i.v. og s.c.), mens der kan være færre, der opnår klinisk remission ved induktionsbehandling med upadacitinib.

For de øvrige effektmål kan lægemidlernes effekt ikke adskilles på det tilgængelige datagrundlag, både når man ser på BMLS-naive patienter, og når man inddrager data fra blandede patientpopulationer.

Fagudvalget vurderer at bivirkningsbyrden ved risankizumab er sammenlignelig med adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab, mens der er en mere alvorlig bivirkningsprofil med upadacitinib.

Da risankizumab har dokumenteret en klinisk relevant effekt overfor placebo på flere af effektmålene og ikke medfører flere bivirkninger, vurderer fagudvalget, at risankizumab kan ligestilles med lægemidler i kategorien 'Anvend', og risankizumab indplaceres derfor i denne kategori for BMLS-naive patienter.



### 3.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål hos BMSL-erfarne patienter

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

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

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

##### Risankizumab vs. placebo

Tabel 20. Klinisk remission ved uge 12 for risankizumab 600 mg vs. placebo (BMSL-erfarne patienter)

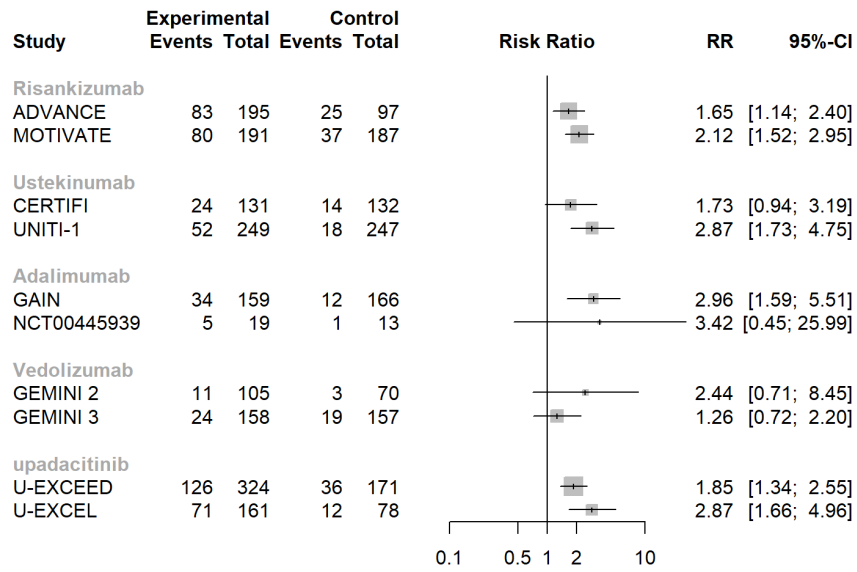
Klinisk remission efter 12 uger (CDAI < 150) [2]	Risankizumab 600 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
ADVANCE	83/195 (42,5 %)	25/97 (25,8 %)	16,7 %-point (5,5; 27,8 %-point)
MOTIVATE	80/191 (42,0 %)	37/187 (19,8 %)	22,1 %-point (13; 31 %-point)

Punktestimaterne for de absolutte forskelle overstiger i begge studier grænsen for mindste klinisk relevante forskel. Samlet set vurderer fagudvalget, at der er en klinisk relevant effekt af risankizumab ift. placebo for effektmålet.

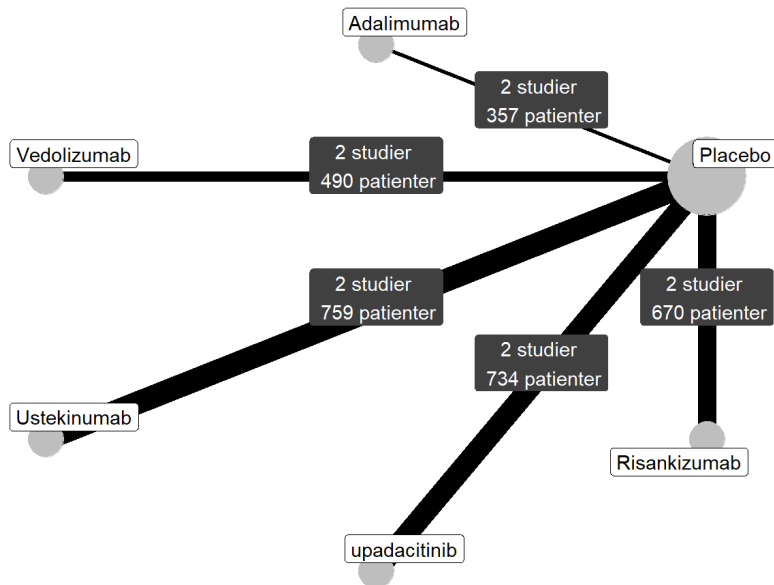
##### Sammenligning mellem lægemidler

Risankizumab er sammenlignet med de andre BMSL via en netværksmetaanalyse med placebo som fælles komparator. I analysen indgår data fra 6-12 uger for risankizumab og alle komparatorerne bortset fra infliximab.

Resultater for de enkelte studier, som indgår i analysen, kan ses herunder i Figur 4. Netværket er illustreret i Figur 5. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 21. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag.



Figur 4. Effekt på klinisk remission efter induktion for hvert enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo (BMSL-erfarne patienter)



Figur 5. Klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter – netværk



**Tabel 21. Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) - resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	3,00 (1,64; 5,49)	0,90	22,67 (7,23; 50,93)
Ustekinumab	2,33 (1,56; 3,48)	0,73	15,09 (6,36; 28,11)
Upadacitinib	2,08 (1,55; 2,79)	0,61	12,28 (6,27; 20,35)
Risankizumab	1,89 (1,45; 2,47)	0,49	10,15 (5,15; 16,66)
Vedolizumab	1,41 (0,84; 2,37)	0,25	4,66 (-1,84; 15,61)
Placebo	Placebo	0,02	0,00 (0,00; 0,00)

Netværksmetaanalysen viser statistisk signifikante effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo - undtagen vedolizumab. Punktestimaterne for de absolutte forskelle overstiger en klinisk relevant forskel ift. placebo for alle lægemidler, bortset fra vedolizumab, men konfidensintervallerne overlapper for alle lægemidler niveauet for klinisk relevans (10 %-point).

Der er ingen statistisk signifikante forskelle mellem de enkelte interventioner. Der er ingen data for infliximab i en relevant patientpopulation, og derfor indgår den ikke i netværket.

Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne kan inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår klinisk remission ved induktionsbehandlingen. Denne inddeling er baseret på forskellene i de relative og absolutte effektforskelle mellem lægemidler og placebo. Fagudvalget vægter, at adalimumab, risankizumab, upadacitinib og ustekinumab viser en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel ift. placebo.



**Tabel 22. Oversigt over gruppering af lægemidlerne ift. effekt på andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling**

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe. Der er ikke data for infliximab hos BMSL-erfarne patienter, og infliximab indgår derfor ikke i grupperingen.

### 3.4.2 Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (kritisk effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Data for steroidfri remission ved behandling med risankizumab (360 mg) sammenlignet med placebo i den BMSL-erfarne population fra FORTIFY kan ses herunder i Tabel 23.

**Tabel 23. Steroidfri remission for risankizumab (360 mg) sammenlignet med placebo ved uge 52 (BMSL-erfarne)**

Steroidfri remission efter 52 uger (CDAI < 150 og minimum 90 dage uden steroid) [3]	Risankizumab 360 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
FORTIFY	46/102 (44,9 %)	42/123 (34,1 %)	10,8 %-point (-1,4; 23,4 %-point)

Der er ikke en statistisk signifikant forskel mellem risankizumab og placebo for effektmålet. Fagudvalget bemærker dog, at der i det kliniske studie er dokumenteret en fortsat farmakodynamisk effekt (reduceret serum IL-22-koncentration er reduceret ift. baseline) efter 52 uger i patientgruppen, der blev re-randomiseret fra risankizumab til placebo. Residualeffekt af risankizumab fra induktionsperioden kan have betydning for resultatet.

Der er begrænsede data for de øvrige lægemidler i en BMSL-erfaren population. Data fra blandede populationer er gennemgået i klinisk spørgsmål 1 afsnit 3.3.2 og gruppering er foretaget ud fra data i en blandet patientpopulation.



**Tabel 24. Gruppering af lægemidler vurderet ved systemisk steroidfri remission uge 52 hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne)**

Gruppe	Intervention
1	Risankizumab
	Upadacitinib
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v./s.c.)

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe. Adalimumab og infliximab kan ikke grupperes, da effektmålet ikke er opgjort for disse lægemidler.

### **3.4.3 Bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser hos alle patienter (kritisk effektmål)**

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1. Der henvises til afsnit 3.3.3 for resultatgennemgang og konklusion vedr. effektmålet.

**Tabel 25. Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos den samlede patientpopulation (BMSL-naive og -erfarne)**

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Infliximab
	Risankizumab
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v. og s.c.)
2	Upadacitinib

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.



#### 3.4.4 Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (vigtigt effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Data fra populationen af BMSL-erfarne patienter fra FORTIFY er præsenteret i Tabel 26.

**Tabel 26. Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved uge 52 for risankizumab 360 mg vs. placebo (BMSL-erfarne patienter)**

Endoskopisk remission efter 52 uger [3]	Risankizumab 360 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
FORTIFY	37/123 (35,3 %)	12/105 (9,8 %)	25,6 %-point (15; 36,1)

Punktestimatet indikerer en klinisk relevant forskel (10 %-point) af risankizumab sammenlignet med placebo.

Der er begrænsede data for de øvrige lægemidler i en BMSL-erfaren population. Fagudvalget har gennemgået data fra blandede populationer i klinisk spørgsmål 1 i afsnit 3.3.4.

Der er begrænsede data for de øvrige lægemidler i BMSL-erfarne populationer. Fagudvalget har gennemgået data fra blandede populationer i klinisk spørgsmål 1 i afsnit 3.3.4.

Der laves ikke en gruppering for effektmålet.

#### 3.4.5 Livskvalitet bestemt ved IBDQ (uge 12 og 52) der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (vigtigt effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Livskvalitet er opgjort både som en ændring i IBDQ-totalscore ift. baseline samt som andelen af patienter, der opnår remission, defineret som IBDQ-totalscore > 170 point. Begge effektmål er relevante for både induktions- og vedligeholdelsesbehandling.

Data for livskvalitet målt ved IBDQ for risankizumab for BMSL-erfarne patienter er præsenteret nedenfor (Tabel 27).





**Tabel 27. Livskvalitet bestemt ved IBDQ for risankizumab efter 12- og 52-ugers behandling (BMSL-erfarne patienter) [11]**

Effektmål	Tidspunkt (studie)	Risankizumab	Placebo	Absolut forskel (95 % CI)
Andel med remission (IBDQ-totalscore > 170)	12 uger (ADVANCE)	92/211 (43,7 %)	31/109 (28,6 %)	15,1 %-point (4,3; 25,9 %-point)
	12 uger (MOTIVATE)	74/191 (38,8 %)	50/187 (26,7 %)	12,2 %-point (3,0; 21,5 %-point)
	52 uger (FORTIFY)	53/123 (50,1 %)	39/105 (31,5 %)	18,6 %-point (5,9; 31,3 %-point)
Ændring fra baseline i IBDQ-totalscore	12 uger (ADVANCE)	44,1 point	23,9 point	20,1 point (12,2; 28,1 point)
	12 uger (MOTIVATE)	39,6 point	27,2 point	12,4 point (5,0; 19,8 point)
	52 uger (FORTIFY)	63,0 point	52,7 point	9,3 point (0,8; 17,9 point)

Efter 12-ugers induktionsbehandling ses en større forbedring i livskvalitet hos BMSL-erfarne patienter behandlet med risankizumab sammenlignet med placebo for begge måder at opgøre effektmålet på. Forskellen er klinisk relevant (> 16 point) i ADVANCE men ikke i MOTIVATE.

Efter 52 uger ses en forbedret livskvalitet i forhold til baseline for både patienter randomiseret til risankizumab og til placebo. Der er en forskel mellem armene ved uge 52, men de opnår ikke klinisk relevans.

For andelen, som opnår IBDQ > 170, ses også effekt af risankizumab vs. placebo.

Der er begrænsede data for de øvrige lægemidler i en BMSL-erfaren population. Fagudvalget har gennemgået data fra blandede populationer i klinisk spørgsmål 1.



Der laves ikke en gruppering for effektmålet.

#### **3.4.5 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 (ADVANCE, MOTIVATE og FORTIFY). Risiko for bias-profilen fremgår af bilag 3 (afsnit 0), mens der for studier af de øvrige lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning og Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. upadacitinib.

#### **3.4.6 Fra evidens til anbefaling – BMLS-erfarne patienter**

Risankizumab har vist en klinisk relevant effekt på klinisk remission efter induktionsperioden sammenlignet med placebo hos BMLS-erfarne patienter. Samtidig er der en klinisk relevant effekt på andelen af patienter, der opnår endoskopisk billeddiagnostisk remission efter 52-ugers behandling sammenlignet med placebo. Der er ikke en dokumenteret klinisk relevant effekt på steroidfri remission eller livskvalitet efter 52 uger sammenlignet med placebo.

En statistisk sammenligning med andre lægemidler kunne alene udføres for klinisk remission efter induktionsperioden pga. begrænsede data for de øvrige lægemidler (komparatorerne) og uensartede opgørelser for effektmålene imellem studierne.

Fagudvalget vurderer, at en sammenlignelig andel af BMLS-erfarne patienter opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med risankizumab, adalimumab, ustekinumab og upadacitinib, mens der kan være færre, der opnår klinisk remission ved induktionsbehandling med vedolizumab (i.v. og s.c.).

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsbyrden ved risankizumab er sammenlignelig med adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab, mens bivirkningsprofilen for upadacitinib er mere alvorlig.

Da risankizumab har en dokumenteret en klinisk relevant effekt overfor placebo på flere af effektmålene og ikke medfører flere bivirkninger, vurderer fagudvalget, at risankizumab kan ligestilles med lægemidler i kategorien 'Anvend' og indplaceres derfor i denne kategori for BMLS-erfarne patienter.

### **3.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler vedr. risankizumab**

Graviditet: Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker kontraception under behandlingen med risankizumab og i mindst 21 uger efter behandlingens afslutning. Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 graviditeter med eksponering for risankizumab) fra anvendelse af risankizumab til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet.



Fertilitet: Risankizumabs virkning på menneskers fertilitet er ikke undersøgt. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet.

For andre overvejelser vedr. valg mellem BMSL-lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning indenfor sygdomsområdet og den nyeste retningslinje fra European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) vedr. fertilitet, graviditet og amning [16].



## 4. Referencer

1. European Medicines Agency. EPAR produktresumé - risankizumab.
2. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* [internet]. 2022;399(10340):2015–30. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35644154>
3. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* [internet]. 2022;399(10340):2031–46. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35644155>
4. European Medicines Agency. EMA produktresumé - vedolizumab. 2020.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):711–21.
6. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1946–60.
7. Loftus E V, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2023;388(21):1966–80. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37224198>
8. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1102-1111.e2.
9. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402–13.
10. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel J-F, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045–58.
11. Peyrin-Biroulet L, Ghosh S, Lee SD, Lee W, Griffith J, Wallace K, et al. Effect of risankizumab on health-related quality of life in patients with Crohn's disease: results from phase 3 MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(5):496–508.



12. Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The Effects of Infliximab Maintenance Therapy on Health-Related Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2232–8.
13. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis* [internet]. 2018;12(8):883–95.  
Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/8/883/4991938>
14. Vermeire S, D’Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus E V, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn’s Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):27–38.
15. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis* [internet]. 2018;12(8):883–95.  
Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/8/883/4991938>
16. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn’s and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1–27.



## 4. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

#### Formand

Jens Kjeldsen  
*Professor, ledende overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

#### Medlemmer

Mette Esbjørn  
*Cheflæge*

#### Udpeget af

Region Nordjylland

Anne-Mette Haase  
*Afdelingslæge*

Region Midtjylland

Ove Schaffalitzky de Muckadell  
*Professor, overlæge*

Region Syddanmark

Lars Kristian Munck  
*Overlæge, lektor, dr.med.*

Region Sjælland

Inge Nordgaard-Lassen (næstformand)  
*Cheflæge, dr.med.*

Region Hovedstaden

Fjóla Høg Nielsen  
*Klinisk farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas  
*Professor, overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Mark Bremholm Ellebæk  
*Overlæge, klinisk lektor*

Inviteret af formanden

Michael Staun  
*Overlæge, dr. med.*

Inviteret af formanden

Rasmus Gaardskær Nielsen  
*Overlæge*

Inviteret af formanden

Benthe Bertelsen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Vera Slyk Pedersen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

#### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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



## 5. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. oktober 2023	Godkendt af Medicinrådet.



## 6. Bilag

### 6.1 Bilag 1: Kliniske spørgsmål

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

De kliniske spørgsmål er opdelt på patienter med Crohns sygdom, som er behandlingsnaive i forhold til biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL), og patienter, som er behandlingserfarne i forhold til BMSL, da denne opdeling er afgørende for valg af behandling.

#### 6.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

##### **Population**

Voksne BMSL-naive patienter ( $\geq 18$  år) med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, der opfylder kriterierne for behandling.

##### **Interventioner**

Vedolizumab  
Infliximab  
Adalimumab  
Ustekinumab.

##### **Komparator**

Interventionerne, som angivet ovenfor, vil blive sammenlignet indbyrdes.

##### **Effektmål**

Angivet i Tabel 28.

#### 6.1.2 Klinisk spørgsmål 2

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

##### **Population**

Voksne BMSL-erfarne patienter ( $\geq 18$  år) med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, der opfylder kriterierne for behandling med lægemidler.





### **Intervention**

Vedolizumab  
Infliximab  
Adalimumab  
Ustekinumab.

### **Komparator**

Interventionerne, som angivet ovenfor, vil blive sammenlignet indbyrdes.

### **Effektmål**

**Tablet 28. Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel**

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission, efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Kritisk	Andel patienter, som opnår CDAI-score $\leq$ 150	10 procent-point
Systemisk steroidfri remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Kritisk	Andel patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling efter 52 uger og har en total CDAI-score $\leq$ 150	10 procent-point
Alvorlige uønskede hændelser*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser	5 procent-point
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	Ikke relevant
Endoskopisk/ billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Vigtigt	Andel patienter, som opnår endoskopisk/billeddiagnostisk remission	10 procent-point
Livskvalitet*	Vigtigt	Andel patienter, der opnår score $\geq$ 170 på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procent-point
		Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	16 point

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



## 6.2 Bilag 2: Effektestimater for klinisk remission efter induktionsbehandling for klinisk spørgsmål 1 og 2

### 6.2.1 Klinisk spørgsmål 1

**Tabel 29. Relativ risiko (95 % konfidensinterval) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Inter-vention	Adalimu-mab	Infliximab	Placebo	Risankizu-mab	Upadaciti-nib	Vedolizu-mab
Adalimu-mab	Adalimu-mab	1,33 (0,65; 2,71)	2,75 (1,49; 5,07) (*)	1,30 (0,61; 2,75)	2,01 (1,03; 3,93) (*)	1,05 (0,37; 3,00)
Infliximab	0,75 (0,37; 1,53)	Infliximab	2,07 (1,44; 2,96) (*)	0,97 (0,55; 1,72)	1,51 (0,96; 2,37)	0,79 (0,31; 1,99)
Placebo	0,36 (0,20; 0,67) (*)	0,48 (0,34; 0,69) (*)	Placebo	0,47 (0,30; 0,73) (*)	0,73 (0,55; 0,96) (*)	0,38 (0,16; 0,90) (*)
Risankizu-mab	0,77 (0,36; 1,64)	1,03 (0,58; 1,81)	2,12 (1,37; 3,29) (*)	Risankizu-mab	1,55 (0,92; 2,60)	0,81 (0,31; 2,12)
Upadaciti-nib	0,50 (0,25; 0,98) (*)	0,66 (0,42; 1,04)	1,37 (1,04; 1,80) (*)	0,65 (0,38; 1,08)	Upadaciti-nib	0,52 (0,21; 1,28)
Vedolizu-mab	0,95 (0,33; 2,72)	1,27 (0,50; 3,20)	2,61 (1,11; 6,14) (*)	1,23 (0,47; 3,22)	1,91 (0,78; 4,68)	Vedolizu-mab

\* Statistisk signifikant forskel mellem grupperne.



**Tabel 30. Absolutte forskelle (95 % konfidensinterval) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Inter- vention	Adalimu- mab (ACR= 54,96 %)	Infliximab (ACR= 41,31 %)	Placebo (ACR= 20,00 %)	Risankizu- mab (ACR= 42,41 %)	Upadaciti- nib (ACR= 27,39 %)	Vedolizu- mab (ACR= 52,29 %)
Adalimu- mab	0,00 (0,00; 0,00)	13,65 (-14,29; 58,69)	34,96 (9,80; 80,00)	12,55 (-16,53; 57,59)	27,57 (0,69; 72,61)	2,68 (-33,06; 47,71)
Infliximab	-13,65 (-34,66; 29,08)	0,00 (0,00; 0,00)	21,31 (8,82; 39,22)	-1,10 (-18,99; 30,47)	13,92 (-1,15; 37,65)	-10,98 (-35,93; 47,71)
Placebo	-34,96 (-44,12; - 18,07)	-21,31 (-27,36; - 12,64)	0,00 (0,00; 0,00)	-22,41 (-29,52; - 11,39)	-7,39 (-12,21; - 1,03)	-32,29 (-43,77; - 5,34)
Risankizu- mab	-12,55 (-34,99; 35,11)	1,10 (-17,27; 33,51)	22,41 (7,35; 45,78)	0,00 (0,00; 0,00)	15,02 (-2,14; 43,84)	-9,88 (-36,04; 47,71)
Upadaciti- nib	-27,57 (-40,97; - 1,36)	-13,92 (-23,91; 1,81)	7,39 (0,78; 16,10)	-15,02 (-26,10; 3,59)	0,00 (0,00; 0,00)	-24,90 (-41,12; 14,87)
Vedolizu- mab	-2,68 (-36,67; 45,04)	10,98 (-20,60; 58,69)	32,29 (2,27; 80,00)	9,88 (-22,38; 57,59)	24,90 (-6,06; 72,61)	0,00 (0,00; 0,00)

De absolutte forskelle er beregnet ud fra netværksanalyserne præsenteret i Klinisk spørgsmål 1

Tabel 29 ud fra en antaget komparator rate (ACR, *assumed control rate*) for placebo udregnet som medianen på tværs af studier. De absolutte forskelle er beregnet for række versus kolonne.



## 6.2.2 Klinisk spørgsmål 2

**Tabel 31. Relativ risiko (95 % konfidensinterval) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)**

Inter-vention	Adalimu-mab	Placebo	Risankizu-mab	Upadaciti-nib	Ustekinu-mab	Vedolizu-mab
Adalimu-mab	Adalimu-mab	3,00 (1,64; 5,49) (*)	1,58 (0,82; 3,06)	1,44 (0,73; 2,82)	1,29 (0,62; 2,66)	2,12 (0,96; 4,72)
Placebo	0,33 (0,18; 0,61) (*)	Placebo	0,53 (0,41; 0,69) (*)	0,48 (0,36; 0,64) (*)	0,43 (0,29; 0,64) (*)	0,71 (0,42; 1,19)
Risankizu-mab	0,63 (0,33; 1,22)	1,89 (1,45; 2,47) (*)	Risankizu-mab	0,91 (0,61; 1,35)	0,81 (0,50; 1,31)	1,34 (0,75; 2,41)
Upadaciti-nib	0,69 (0,35; 1,36)	2,08 (1,55; 2,79) (*)	1,10 (0,74; 1,63)	Upadaciti-nib	0,89 (0,54; 1,47)	1,48 (0,81; 2,68)
Ustekinu-mab	0,78 (0,38; 1,61)	2,33 (1,56; 3,48) (*)	1,23 (0,76; 1,99)	1,12 (0,68; 1,84)	Ustekinu-mab	1,65 (0,86; 3,19)
Vedolizu-mab	0,47 (0,21; 1,05)	1,41 (0,84; 2,37)	0,74 (0,42; 1,34)	0,68 (0,37; 1,23)	0,61 (0,31; 1,17)	Vedolizu-mab

\* Statistisk signifikant forskel mellem grupperne.



**Tabel 32. Absolutte forskelle (95 % konfidensinterval) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)**

Inter- vention	Adalimu- mab (ACR= 34,02 %)	Placebo (ACR= 11,35 %)	Risankizu- mab (ACR= 21,51 %)	Upadaciti- nib (ACR= 23,64 %)	Ustekinu- mab (ACR= 26,44 %)	Vedolizu- mab (ACR= 16,01 %)
Adalimu- mab	0,00 (0,00; 0,00)	22,67 (7,23; 50,93)	12,52 (-3,92; 44,32)	10,38 (-6,27; 43,00)	7,58 (-9,97; 43,83)	18,01 (-0,70; 59,57)
Placebo	-22,67 (-27,82; - 13,23)	0,00 (0,00; 0,00)	-10,15 (-12,79; - 6,71)	-12,28 (-15,17; - 8,41)	-15,09 (-18,84; - 9,49)	-4,66 (-9,27; 3,11)
Risankizu- mab	-12,52 (-22,91; 7,59)	10,15 (5,15; 16,66)	0,00 (0,00; 0,00)	-2,13 (-9,15; 8,29)	-4,94 (-13,13; 8,31)	5,49 (-4,02; 22,56)
Upadaciti- nib	-10,38 (-21,95; 12,28)	12,28 (6,27; 20,35)	2,13 (-5,58; 13,58)	0,00 (0,00; 0,00)	-2,80 (-12,06; 12,40)	7,63 (-3,01; 26,97)
Ustekinu- mab	-7,58 (-21,22; 20,59)	15,09 (6,36; 28,11)	4,94 (-5,14; 21,23)	2,80 (-7,54; 19,81)	0,00 (0,00; 0,00)	10,43 (-2,31; 35,01)
Vedolizu- mab	-18,01 (-26,81; 1,55)	4,66 (-1,84; 15,61)	-5,49 (-12,58; 7,22)	-7,63 (-14,83; 5,48)	-10,43 (-18,14; 4,45)	0,00 (0,00; 0,00)

De absolutte forskelle er beregnet ud fra netværksanalyserne præsenteret i Tabel 31 ud fra en antaget komparator rate (ACR, *assumed control rate*) for placebo udregnet som medianen på tværs af studier. De absolutte forskelle er beregnet for række versus kolonne.



### Bilag 3: Cochrane – risiko for bias

Table 33. Vurdering af risiko for bias for ADVANCE, MOTIVATE og FORTIFY

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret vha. et interaktivt responssystem. Der er ingen større forskelle i baselinekarakteristikken, der kunne indikere ubalance i randomiseringen.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studierne er dobbeltblindet og randomiseret.
Manglende data for effektmål	Lav	Analysen af de relevante effektmål er foretaget på ITT-populationerne. Der er ikke alle præspecificerede effektmål, der foreligger data på i publikationerne, men i EPAR er der data fra alle effektmål.
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.