

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

*Direkte indplacering af upadacitinib 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 betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	27. oktober 2023
Ikrafttrædelsesdato	27. oktober 2023
Dokumentnummer	181389
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Upadacitinib	10
2.	Metode.....	11
3.	Resultater	11
3.1	Studie- og populationskarakteristik	11
3.1.1	Medicinrådets vurdering af studie og population	17
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
3.3.4	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler.....	26
3.3.5	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)	28
3.3.6	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)	30
3.3.7	Øvrige forhold (blandet patientpopulation)	34
3.3.7.1	12-ugers vs. 24-ugers induktionsperiode	34
3.3.7.2	15 mg vs. 30 mg som vedligeholdelsesdosis.....	34
3.3.8	Risiko for bias	35
3.3.9	Fra evidens til anbefaling – BMLS-naive patienter	35
3.4	Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål hos BMLS-erfarne patienter	36
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)	36
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)	39
3.4.3	Bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser hos alle patienter (kritisk effektmål).....	40
3.4.4	Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (vigtigt effektmål)	41



3.4.5	Livskvalitet bestemt ved IBDQ (uge 12 og 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (vigtigt effektmål)	41
3.4.6	Risiko for bias	43
3.4.7	Fra evidens til anbefaling – BMSL-erfarne patienter	43
3.5	Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler vedr. upadacitinib	44
4.	Referencer	45
5.	Sammensætning af fagudvalg	47
6.	Versionslog	48
7.	Bilag	49
7.1	Bilag 1: Kliniske spørgsmål	49
7.1.1	Klinisk spørgsmål 1	49
7.1.2	Klinisk spørgsmål 2	49
7.2	Bilag 2: Effektestimater for klinisk remission efter induktionsbehandling for klinisk spørgsmål 1 og 2	51
7.2.1	Klinisk spørgsmål 1	51
7.2.2	Klinisk spørgsmål 2	53
7.3	Bilag 3: Cochrane – risiko for bias	55

©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 upadacitinib skal indplaceres under 'Anvend ikke rutinemæssigt' for patienter, som ikke tidligere har modtaget BMSL. Indplacering af upadacitinib 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 (≤ 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.

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

Tabel 2. Medicinrådets 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 (≤ 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. upadacitinib

For upadacitinib 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. 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 upadacitinib.

Induktionsbehandling: Denne er sædvanligvis på 12 uger og kan eventuelt forlænges i yderligere 12 uger med en nedsat dosis på 30 mg.

Vedligeholdelsesbehandling: Laveste mulige effektive dosis af upadacitinib bør anvendes til vedligeholdelsesbehandling grundet risiko for bivirkninger. En dosis på 15 mg anbefales til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli (VTE), *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) og malignitet. En dosis på 30 mg kan være passende til patienter med høj sygdomsbyrde og patienter, der har fået 24 ugers induktionsbehandling, og som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet. På samme måde kan en dosis på 30 mg være passende til patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt af 15 mg. Til patienter ≥ 65 år er den anbefalede dosis 15 mg.



Begreber og forkortelser

ACR:	Antaget komparator rate (<i>assumed control rate</i>)
APS:	<i>Abdominal pain score</i>
BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
CDAI:	<i>Crohns disease activity index</i>
CDEIS:	<i>Crohns disease endoscopic index of severity</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
I.v.:	Intravenøs
IBDQ:	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
JAK:	Janus kinase
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
PRAC:	EMAs sikkerhedskomité
P.o.:	Peroral
S.c.:	Subkutan
TNF:	<i>Tumour necrosis factor</i>
SES-CD:	<i>Simple endoscopic score for Crohns disease</i>
VTE	Venøs tromboemboli



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af AbbVies ansøgning vedr. vurdering af upadacitinib. Medicinrådet har foretaget vurderingen ved en direkte indplacering af upadacitinib i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom](#). Upadacitinib 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



Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet*	Vigtigt	Andel patienter, der opnår score ≥ 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.

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

1.1 Upadacitinib

Upadacitinib er en Janus kinase (JAK)-hæmmer, der virker ved at binde sig til og blokere Janus kinase-familiens enzymer. Disse enzymer spiller en vigtig rolle i inflammationsprocessen ved Crohns sygdom, og ved at blokere enzymerne reduceres inflammationen og dermed sygdomssymptomerne. Upadacitinib har en selektiv binding og hæmmer hovedsageligt JAK1 eller JAK1/3 [1].

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

Upadacitinib administreres peroralt.

Induktionsbehandling: Den anbefalede induktionsdosis af upadacitinib er 45 mg én gang dagligt i 12 uger. Patienter, som ikke opnår tilstrækkelig effekt senest i uge 12, kan fortsætte med upadacitinib i reduceret dosis 30 mg én gang dagligt i yderligere 12 uger. Upadacitinib skal seponeres hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk effekt senest efter 24 ugers behandling.

Vedligeholdelsesbehandling: Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af upadacitinib er 15 mg eller 30 mg én gang dagligt baseret på sværhedsgrad af sygdommen hos den enkelte patient:

- En dosis på 15 mg anbefales til patienter med højere risiko for VTE, MACE og malignitet.
- En dosis på 30 mg én gang dagligt kan være passende til patienter med høj sygdomsbyrde, som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet, eller som ikke viser tilstrækkelig terapeutisk fordel på 15 mg én gang dagligt.



- Laveste effektive dosis for vedligeholdelse af respons skal anvendes.

Til patienter ≥ 65 år er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt.

Upadacitinib har også indikation til colitis ulcerosa, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartrit, reumatoid artrit (kronisk leddegigt), psoriasisartrit og atopisk eksem.

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 af upadacitinib med komparatorerne.

Sideløbende med denne vurdering af upadacitinib vurderer Medicinrådet også risankizumab 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

Vurderingen tager udgangspunkt i den evidens, der er anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning. De kliniske studier for upadacitinib er U-EXCEL, U-EXCEED og U-ENDURE [2]. Produktresuméer for upadacitinib og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning samt tillæg hertil, er ligeledes anvendt.



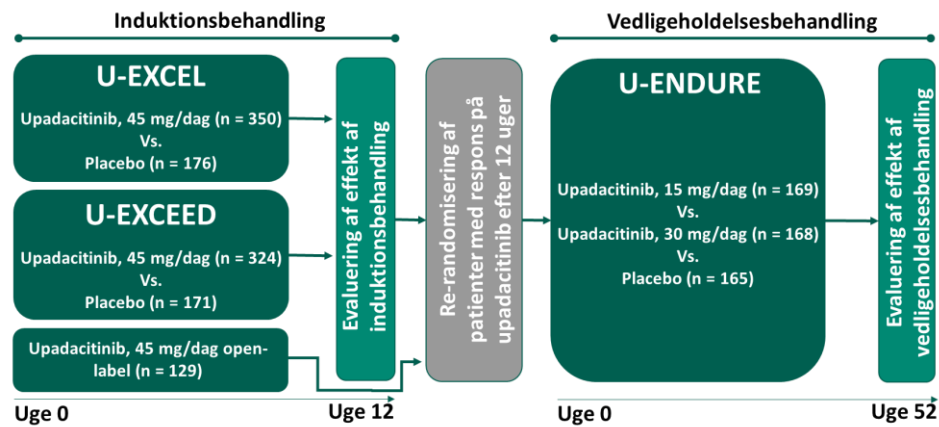
Tabel 4. Oversigt over upadacitinib-studier

Studienavn, publikation	Population	Intervention	Komparator	Effektmål som indgår i behandlingsvejledningen	Anvendelse
U-EXCEL, Loftus et al. 2023 [2]	Patienter (18-75 år) med moderat til svær Crohns sygdom (n = 526). Populationen er blandet af BMSL-naive og -erfarne.	Induktion: Upadacitinib 45 mg dagligt i 12 uger (n = 350)	Placebo (n = 176)	Klinisk remission (uge 12) (co-primært endepunkt) Bivirkninger/Alvorlige uønskede hændelser Livskvalitet ved IBDQ	Klinisk spørgsmål 1 og 2
U-EXCEED, Loftus et al. 2023 [2]	Patienter (18-75 år) med moderat til svær Crohns sygdom (n = 495). Alle patienter er BMSL-erfarne.	Induktion: Upadacitinib 45 mg dagligt i 12 uger (n = 324)	Placebo (n=171)	Klinisk remission (uge 12) (co-primært endepunkt) Bivirkninger/Alvorlige uønskede hændelser Livskvalitet ved IBDQ	Klinisk spørgsmål 2
U-ENDURE, Loftus et al. 2023 [2]	Patienter med klinisk respons efter 12-ugers induktionsbehandling med upadacitinib i U-EXCEL eller U-EXCEED (n=502)	Vedligehold: Upadacitinib 15 mg (n = 169) eller 30 mg (n = 168) dagligt	Placebo (n = 165)	Steroidfri remission (52 uger) Endoskopisk/billeddiag-nostisk 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*.



Herunder er skitseret studiedesign og sammenhæng mellem de to induktionsstudier og vedligeholdelsesstudiet i upadacitinibs fase 3 studier. Resultaterne fra alle tre studier er publiceret samlet [2].



Figur 1. Overblik over de dele af U-EXCEL, U-EXCEED og U-ENDURE, der indgår i Medicinrådets vurdering af upadacitinib

U-EXCEL og U-EXCEED er dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier af effekt og sikkerhed ved 12-ugers induktionsbehandling med upadacitinib (45 mg dagligt) overfor placebo. Patienterne blev randomiseret 2:1 til hhv. upadacitinib og placebo [2].

Patienter var 18-75 år og diagnosticeret med Crohns sygdom mindst 3 måneder før randomisering. Patienterne skulle have moderat til svær sygdomsaktivitet defineret som meget blød eller flydende afføring ≥ 4 /dag eller *daily abdominal pain score* ≥ 2 samt endoskopisk bekræftet inflammation bestemt ved *simple endoscopic score for Crohns disease* (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 , hvis sygdommen var isoleret til ileum). I modsætning til andre studier var der ikke krav til en bestemt *Crohns disease activity index* (CDAI)-score ved baseline.

Alle patienter i U-EXCEL og U-EXCEED 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. Ca. 45 % af patienterne i U-EXCEL og alle patienter i U-EXCEED havde oplevet svigt af BMSL. Patienter uden tidligere svigt af BMSL (55 %) kunne have modtaget biologisk behandling, og de var derfor ikke nødvendigvis BMSL-naive. Ca. 9 % af patienterne uden tidligere svigt af BMSL i U-EXCEL 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 op til randomisering. Patienter i behandling med kortikosteroid skulle aftrappe denne fra uge 4-12 i induktionsperioden, så behandlingen var seponeret senest i uge 12.



Induktionsstudiernes havde to primære endepunkter, hhv. endoskopisk respons ($\geq 50\%$ reduktion i SES-CD ift. baseline) og klinisk remission (CDAI < 150), begge vurderet efter 12 ugers behandling. 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. Blandt de øvrige effektmål af relevans for denne vurdering var:

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

Effektanalyserne er udført på ITT-populationen efter 12 uger.

Baselinekarakteristika for patienterne i U-EXCEL og U-EXCEED fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Baselinekarakteristika fra U-EXCEL og U-EXCEED for de studiearme, der indgår i Medicinrådets vurdering af upadacitinib

	U-EXCEL		U-EXCEED	
	Upadacitinib (n = 350)	Placebo (n = 176)	Upadacitinib (n = 324)	Placebo (n = 171)
Køn (mand)	54 %	53 %	52 %	56 %
Alder, middel (SD)	40 år (14)	39 år (14)	38 år (14)	38 år (12)
Body mass index, middel (SD)	24,5 kg/m ² (6,0)	25,6 kg/m ² (7,0)	24,2 kg/m ² (6,0)	23,9 kg/m ² (6,2)
Sygdomsvarighed, median (min-max)	6,7 år (0,06-52,1)	5,7 år (0,28-46,3)	9,3 år (0,5-55,2)	9,8 år (0,6-46,1)
Sygdomslokalisering				
Kun ileum	17 %	15 %	15 %	14 %
Kun kolon	35 %	32 %	35 %	40 %
Ileum og kolon	49 %	52 %	51 %	47 %
I behandling med kortikosteroid	36 %	36 %	33 %	35 %
I behandling med immunsuppressiva	4 %	2 %	7 %	8 %
I behandling med aminosalicylat	23 %	28 %	15 %	17 %



	U-EXCEL		U-EXCEED	
	Upadacitinib (n = 350)	Placebo (n = 176)	Upadacitinib (n = 324)	Placebo (n = 171)
BMSL-erfaren	51 %	49 %	100 %	100 %
Antal BMSL-svigt for BMSL-erfarne patienter				
1	36 %	36 %	39 %	40 %
2	32 %	31 %	28 %	32 %
≥ 3	32 %	33 %	33 %	28 %
Fækal calprotectin, median (min-max)	904 mg/kg (30-28800)	949 mg/kg (30-24234)	1041 mg/kg (30-28800)	1115 mg/kg (30-19104)
C-reaktivt protein, median (min-max)	8,2 mg/l (0,2-120)	7,0 mg/l (0,2-113)	10,5 mg/l (0,2-144)	9,5 mg/l (0,4-126)
CDAI, middel (SD)	292 (81)	294 (85)	307 (89)	308 (84)
SES-CD, middel (SD)	13,7 (7,3)	13,6 (7,0)	15,2 (7,8)	14,9 (7,8)
Daglig afføringsfrekvens, middel (SD)	5,2 (2,6)	5,1 (2,8)	5,7 (3,4)	6,1 (3,3)
Daglig APS, middel (SD)	1,9 (0,7)	1,9 (0,7)	1,9 (0,7)	1,8 (0,7)

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

Patienter, der opnåede klinisk respons på upadacitinib (≥ 30 % reduktion i afføringsfrekvens eller ≥ 30 % reduktion i gennemsnitlig *daily abdominal pain score*) ved 12. uge, kunne overgå til opfølgingsstudiet, U-ENDURE, hvor de blev re-randomiseret 1:1:1 til behandling med upadacitinib (15 mg eller 30 mg dagligt) eller placebo indtil uge 52. U-EXCEED inkluderede efterfølgende 129 ekstra patienter, der blev behandlet med 45 mg upadacitinib open-label. Disse indgår ikke i ITT-populationen i U-EXCEED, men patienter med respons kunne indgå i U-ENDURE.

Re-randomiseringen var stratificeret, ift. om patienten tidligere havde oplevet behandlingssvigt af biologisk lægemiddel, endoskopisk respons (≥ 50 % reduktion i SES-CD ift. baseline) og klinisk remission (opgjort ved afføringsfrekvens og *abdominal pain score*).



U-ENDURE havde samme co-primære endepunkter som i induktionsstudierne, begge bedømt efter 52 uger. Af relevans for denne vurdering er de sekundære endepunkter:

- 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 U-ENDURE omfattede 502 patienter, hvoraf 125 patienter ikke havde tidligere svigt af BMSL. Sikkerhedspopulationen inkluderede også patienter behandlet med upadacitinib i den forlængede induktionsperiode i U-EXCEL og U-EXCEED (673 patienter i alt).

Baselinekarakteristika fra U-ENDURE fremgår af Tabel 6. Baselinekarakteristik fra U-ENDURE er kun opgjort for populationerne før induktionsbehandlingen.

Tabel 6. Baselinekarakteristika fra U-ENDURE. Baselinekarakteristik er opgjort for populationerne før induktionsbehandling med upadacitinib

	U-ENDURE		
	Upadacitinib, 15 mg (n = 169)	Upadacitinib, 30 mg (n = 168)	Placebo (n = 165)
Baselinekarakteristik inden induktionsbehandling			
Køn (mand)	60 %	55 %	53 %
Alder, middel (SD)	38 år (14)	37 år (13)	38 år (13)
Body mass index, middel (SD)	24,1 kg/m ² (6,0)	24,1 kg/m ² (6,6)	24,6 kg/m ² (6,6)
Sygdomsvarighed, median (min-max)	7,9 år (0,3-40,1)	7,2 år (0,3-44,9)	7,6 år (0,3-48,7)
Sygdomslokalisering			
Kun ileum	13 %	12 %	15 %
Kun kolon	37 %	42 %	41 %
Ileum og kolon	50 %	46 %	45 %



	U-ENDURE		
	Upadacitinib, 15 mg (n = 169)	Upadacitinib, 30 mg (n = 168)	Placebo (n = 165)
I behandling med kortikosteroid	37 %	38 %	37 %
I behandling med immunsuppressiva	3 %	5 %	7 %
I behandling med aminosalicylat	21 %	16 %	20 %
BMSL-erfaren	76,3 %	79,2 %	76,4 %
Antal BMSL-svigt for BMSL-erfarne patienter			
1	41,9 %	33,9 %	41,3 %
2	25,0 %	27,6 %	25,4 %
≥ 3	33,1 %	38,6 %	33,3 %
Fækal calprotectin, median (min-max)	1658 mg/kg (30-17033)	1221 mg/kg (30-28800)	1103 mg/kg (30-17033)
C-reaktivt protein, median (min-max)	10,7 mg/l (0,2-110)	9,3 mg/l (0,2-124)	8,9 mg/l (0,2-96,7)
CDAI, middel (SD)	301 (91)	312 (75)	308 (82)
SES-CD, middel (SD)	15,8 (7,6)	15,5 (8,1)	14,8 (7,7)
Daglig afføringsfrekvens, middel (SD)	5,4 (3,3)	5,5 (2,8)	5,6 (2,8)
Daglig APS, middel (SD)	1,8 (0,7)	1,9 (0,6)	1,9 (0,7)

APS: *Abdomial 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 overordnet set er balancerede mellem studiearmene. Medicinrådet bemærker dog, at ca. 20 % af patienterne var i behandling med aminosalicylat ved baseline, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis, hvor fagudvalget vurderer, at aminosalicylat ikke har effekt ved Crohns sygdom. Herudover at



da der ikke var krav til CDAI score ved inklusion var den gennemsnitlige CDAI-score lidt lavere end i tidligere studier. Disse forhold vurderes at have mindre betydning for vurderingen af effekt og sikkerhed. Lokalisation og sværhedsgrad af sygdom samt tidligere behandling synes ikke at adskille sig fra tidligere studier og CDAI er et dårligt mål for aktivitet og var i studierne suppleret med mere relevante mål for sygdomsaktivitet.

Fagudvalget bemærker, at patienter uden svigt af BMSL i U-EXCEL og U-ENDURE ikke nødvendigvis er BMSL-naive, da patienterne kunne have modtaget tidligere BMSL-behandling og stoppet denne af andre årsager end behandlingssvigt eller toksicitet. Dette var tilfældet for ca. 9 % af patienter uden BSML-svigt i U-ENDURE. Medicinrådet vurderer, at populationen uden svigt af BMSL sandsynligvis er repræsentativ for en BMSL-naiv population, og at 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.

Da der ikke findes direkte sammenligninger af upadacitinib og de øvrige lægemidler, har Medicinrådet udført en indirekte komparativ analyse (netværksmetaanalyse) på baggrund af data for upadacitinib 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 upadacitinib anvender dette studiedesign.

I forbindelse med opdateringen af netværksmetaanalysen har Medicinrådet også inkluderet data for risankizumab i netværket. Risankizumab er vurderet af Medicinrådet på samme tid som upadacitinib (se tillæg vedr. risankizumab 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 den 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 imidlertid vurderet, at data frem til uge 12 kan benyttes til vurdering af effektmålet.

Upadacitinib vs. placebo

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

Tabel 7. Klinisk remission ved uge 12 for upadacitinib 45 mg vs. placebo (BMSL-naive patienter)

Klinisk remission efter 12 uger (CDAI $<$ 150) [2]	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
U-EXCEL	103/189 (54,3 %)	39/98 (39,8 %)	14,5 %-point (2,4; 26,5 %-point)

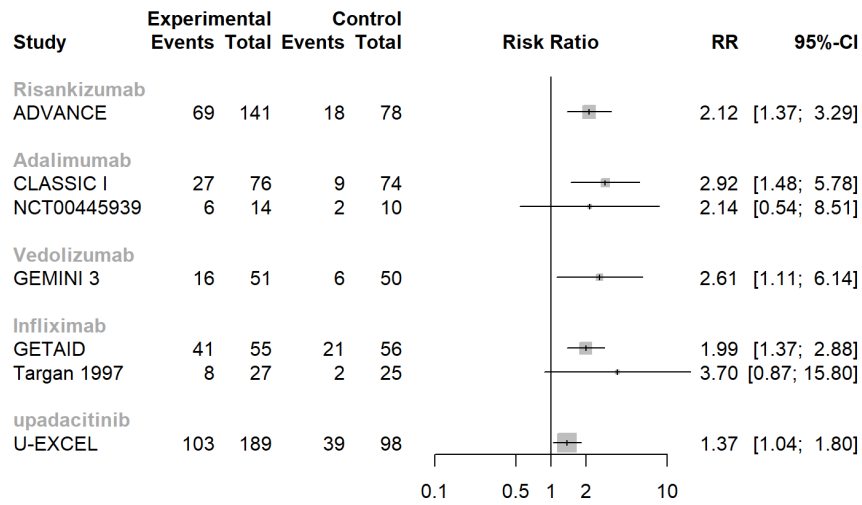
Resultaterne for BMSL-naive patienter fra U-EXCEL viser, at upadacitinib har en klinisk relevant mereffekt på klinisk remission vurderet ud fra CDAI (14,5 %-point (2,4; 26,5 %-point)), ud fra definitionen i protokollen, men konfidensintervallet overlapper værdier, der ikke er klinisk relevante (Tabel 7).

Sammenligning mellem lægemidler

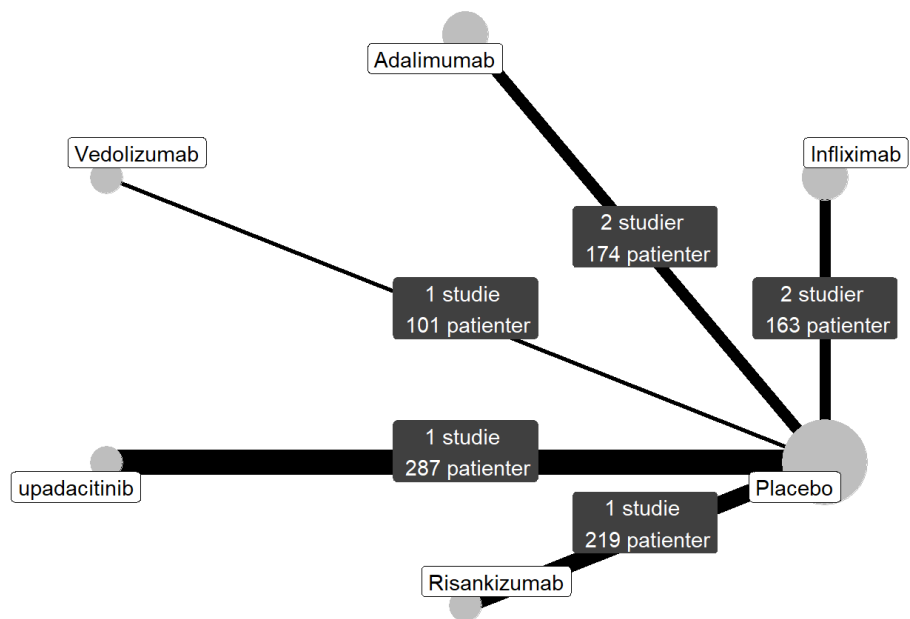
Upadacitinib er sammenlignet med de andre lægemidler via en netværksmetaanalyse med placebo som fælles komparator. I analysen indgår data fra 6-12 uger for risankizumab og alle komparatorerne bortset fra ustekinumab, der ikke er undersøgt i en BMSL-naiv population.

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 7.2.1).



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 at adalimumab har en statistisk signifikant større effekt end upadacitinib. Punktestimaterne 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 baserede 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 er forbundet med alvorlige bivirkninger.

I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling og har en total CDAI-score ≤ 150 i uge 52. Fagudvalget har dog vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet.

Upadacitinib vs. placebo

Effektmålet opgøres i denne vurdering som andelen af patienter med respons på upadacitinib 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 upadacitinib (15 mg og 30 mg) sammenlignet med placebo fra U-ENDURE kan ses herunder (Tabel 10).



Tabel 10. Steroidfri remission for upadacitinib (15 mg og 30 mg) sammenlignet med placebo ved uge 52 hos BMLS-naive patienter

Steroidfri remission efter 52 uger (CDAI < 150 og minimum 90 dage uden steroid) [2]	Upadacitinib		Placebo	Forskel (95 % CI)
	15 mg	30 mg		
U-ENDURE	20/45 (44,4 %)	23/41 (56,1 %)	10/39 (25,5 %)	15 mg: 19 %-point (-1,0; 39,0)
				30 mg: 30,6 %-point (10,1; 51,1)

Efter 52-ugers behandling med upadacitinib 15 mg eller 30 mg er hhv. 44,4 % og 56,1 % af patienterne i steroidfri remission. Punktestimatet for forskellen mellem begge doser af upadacitinib og placebo udgør en klinisk relevant forskel, dog er konfidensintervallet for forskellen mellem 15 mg upadacitinib og placebo ikke er statistisk signifikant.

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, andel i %	Placebo, andel i %	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 [2]	36,7 %	14,5 %	23,8 %-point (15,5; 32,1 %-point)
U-ENDURE*, upadacitinib 30 mg [2]	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 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 studier af ustekinumab og risankizumab ses markant højere placeborespons, mens niveauet for den aktive arm synes mere ensartet mellem lægemidlerne. Dette er beskrevet nærmere i tillægget vedr. risankizumab.

Konfidensintervallerne er brede og overlapper på tværs af lægemidlerne. Både 15 mg og 30 mg upadacitinib viser en klinisk relevant og statistisk signifikant effekt i en blandet patientpopulation. 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. Risankizumab tilføjes ligeledes til gruppe 1 (se i Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. risankizumab til Crohns sygdom), og fagudvalget rangerer upadacitinib på linje med disse. 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 det undlades derfor at analysere effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* vha. netværksmetaanalysen.

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. risankizumab til Crohns sygdom.

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

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

Studie, opfølgningstid [2]	Studiearm	Patienter med minimum én alvorlig uønsket hændelse, n (%)
U-EXCEL, 12 uger	Upadacitinib 45 mg	24/350 (6,9 %)
	Placebo	12/176 (6,8 %)
U-EXCEED, 12 uger	Upadacitinib 45 mg	30/324 (9,3 %)
	Placebo	17/171 (9,9 %)
U-ENDURE, 52 uger	Upadacitinib 15 mg	38/221 (17,2 %)
	Upadacitinib 30 mg	47/229 (20,5 %)
	Placebo	44/223 (19,7 %)



EPAR: *European public assessment report*. Tallene i tabellen stammer fra EPAR [7].

Der var alvorlige uønskede hændelser (SAE) ved behandling med upadacitinib efter 12 uger (~7-9 %) og fra 12-52 uger (17-21 %). I begge studiefaser sås flere eller tilsvarende antal SAE's i placebogrunderne.

Andelen, der ophørte behandling ved uge 12, var ikke højere med upadacitinib end placebo (6,3 % og 10,2 % for upadacitinib 45 mg og 11,9 % og 12,9 % for placebo). I vedligeholdelsesstudiet var der ligeledes ensartet behandlingsophør (placebo: 10,9 %, upadacitinib 15 mg: 13,6% og upadacitinib 30 mg: 11,9 %).

For at sammenligne upadacitinibs sikkerhed med de øvrige lægemidler er der foretaget en kvalitativ sammenligning af upadacitinib 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 forskelligt, idet 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 forskelle mellem lægemidlerne.

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

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

3.3.4 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Sikkerhedsprofil for upadacitinib

I EMAs produktresumé er de hyppigste bivirkninger på tværs af udviklingsprogrammerne til Crohns sygdom og colitis ulcerosa angivet [1]. Ved induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling (både 30 mg og 15 mg) var de hyppigste bivirkninger øvre luftvejsinfektion (19,9 %), pyreksi (8,7 %), øget kreatinkinase (7,6 %), anæmi (7,4 %), hovedpine (6,6 %), akne (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), neutropeni (6,0 %), udslæt (5,2 %), lungebetændelse (4,1 %), hyperkolesterolemie (4,0 %), bronkitis (3,9 %) forhøjet aspartattransaminase (3,9 %), træthed (3,9 %), follikulitis (3,6 %), forhøjet alanintransaminase (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) og influenza (3,2 %).

Gastrointestinale perforationer blev tilføjet som en ny sjælden bivirkning på baggrund af studier i patienter med Crohns sygdom.

I induktionsstudierne var der flere der oplevede uønskede hændelser, som blev vurderet 'muligvis relateret til lægemidlet' i upadacitinib-armene sammenlignet med placebo (31-35 % vs. 21-23 %). Fagudvalget bemærker desuden, at der i de kliniske studier var en



øget frekvens af de væsentlige bivirkninger herpes zoster og anæmi (anæmi kun induktionsfasen) i upadacitinib armene sammenlignet med placebo.

Vurdering af klasseeffekt for JAK-hæmmere

EMA's sikkerhedskomiteé (PRAC) har for nylig gennemgået JAK-hæmmernes sikkerhed baseret på tilgængelige data [8]. Gennemgangen bekræfter flere alvorlige risici og at der er tale om en klasseeffekt

På den baggrund har Lægemiddelstyrelsen meldt ud er ved behandling med JAK-hæmmere (herunder upadacitinib) sammenlignet med TNF α -hæmmere er observeret en øget forekomst af malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (VTE) og mortalitet hos patienter med reumatoid arthritis (RA) med visse risikofaktorer [9].

For følgende patientgrupper må disse JAK-hæmmere kun anvendes, hvis der ikke er behandlingsalternativer:

- Alder 65 år og derover
- Nuværende eller tidligere mangeårige rygere
- Kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer.

JAK-hæmmere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med andre VTE-risikofaktorer end de ovenfor anførte.

Anbefalingerne vedrørende dosering er revideret for visse patientgrupper.

Periodisk undersøgelse af huden anbefales for alle patienter.

Den ordinerende læge bør drøfte de risici, der er forbundet med anvendelsen af JAK-hæmmere, med patienten [9].

Fagudvalgets vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at interventionerne 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 end de øvrige lægemidler, og placerer derfor upadacitinib i gruppe 2.

Fagudvalget fremhæver også at der er øget forekomst af herpes zoster-infektion, særligt ved højere doser af upadacitinib. Fagudvalget vurderer, at vaccine mod herpes zoster er anbefalet i forbindelse med behandling med upadacitinib.



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.

3.3.5 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 af upadacitinib samt vurderingen af risankizumab har fagudvalget valgt at gennemgå data for endoskopisk remission igen.

Fagudvalget bemærker, at effektmålet i U-ENDURE 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.

Upadacitinib vs. placebo

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

Data fra U-ENDURE er præsenteret i Tabel 15.



Tabel 15. Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved uge 52 for upadacitinib (15 mg og 30 mg) vs. placebo (BMSL-naive patienter)

Endoskopisk remission efter 52 uger [2]	Upadacitinib		Placebo	Forskel (95 % CI)
	15 mg	30 mg		
U-ENDURE	12/40 (30,4 %)	14/35 (40,0 %)	6/39 (15,5 %)	15 mg: 14,9 %-point (-3,4; 33,3) 30 mg: 24,5 %-point (4,7; 44,4)

Punktestimatet for forskellen mellem 30 mg upadacitinib og placebo udgør en klinisk relevant forskel. Konfidensintervallet overlapper dog grænsen for mindste klinisk relevante forskel (10 %-point). Effekten af 15 mg upadacitinib er ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.

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) [10]	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 [2]	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 [2]	28,6 %	5,5 %	23,6 %-point (16,1; 31,0)	



Infliximab: Resultater for infliximab ved endoskopiske målinger var opgjort anderledes end øvrige lægemidler. Studiet, som målte effekten ved 54 uger, undersøgte effekten af episodisk infliximab sammenlignet med planlagte doser af infliximab hver 8. uge. Studiet konkluderede, at gentagne planlagte doseringer med infliximab var bedre til at opretholde remission, forbedre livskvalitet og opnå mukosal heling [11].

Ustekinumab: Data for ustekinumab var ikke opgjort specifikt for endoskopisk remission ved vedligeholdelsesbehandling. Et studie opgjorde data for endoskopiske målinger ved uge 44 i re-randomiseret design. Her sås 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 [12].

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

3.3.6 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, 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 for livskvalitet var så sparsomme, at de ikke kunne anvendes til vurdering af effektmålet, og at effektmålet derfor ikke kunne vurderes. I forbindelse med denne vurdering af upadacitinib samt vurderingen af risankizumab har fagudvalget valgt at gennemgå data for livskvalitet 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.

Upadacitinib vs. placebo

Data for livskvalitet målt ved IBDQ for upadacitinib for BMSL-naive patienter er præsenteret nedenfor (Tabel 17). Data stammer fra ansøgningen, da livskvalitetsdata for upadacitinib ikke var publiceret på tidspunktet for rapportens udarbejdelse.



Tabel 17. Livskvalitet bestemt ved IBDQ for upadacitinib efter 12 og 52 ugers behandling (BMSL-naive patienter)

Effekt mål	Tidspunkt (studie)	Upadacitinib	Placebo	Absolut forskel (95 % CI)
Andel med remission (IBDQ-totalscore > 170)	12 uger (U-EXCEL)	86/173 (49,9 %)	21/89 (23,6 %)	25,8 %-point (14,3; 37,4 %-point)
	52 uger (U-ENDURE, 15 mg)	23/40 (57,5 %)	12/39 (30,4 %)	27,1 %-point (5,9; 48,2 %-point)
	52 uger (U-ENDURE, 30 mg)	19/35 (54,3 %)	12/39 (30,4 %)	23,9 %-point (1,9; 45,9 %-point)
Ændring fra baseline i IBDQ-totalscore	12 uger (U-EXCEL)	47,3 point	32,1 point	15,1 point (6,1; 24,2 point)
	52 uger (U-ENDURE, 15 mg)	53,9 point	49,6 point	4,3 point (-9,2; 17,9 point)
	52 uger (U-ENDURE, 30 mg)	62,2 point	49,6 point	12,6 point (-1,0; 26,3 point)

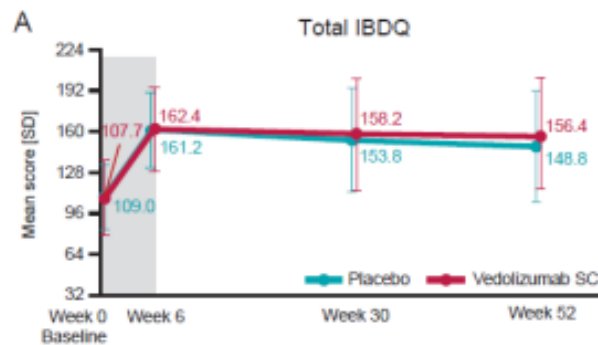
Efter 12-ugers induktionsbehandling ses en større forbedring i livskvalitet hos BMSL-naive patienter behandlet med upadacitinib sammenlignet med placebo (forskul 15,1 point). Forskellen er ikke klinisk relevant (> 16 point). Andelen af patienter, som opnår IBDQ > 170 ved uge 12 er klinisk signifikant højere for upadacitinib end placebo.

Ved 52 uger var andelen af patienter med IBDQ > 170 ligeledes større for upadacitinib vs. placebo (hhv. 27,1 og 23,9 %-point for 15 og 30 mg).

Der var dog ingen dokumenteret forskel i ændring fra baseline til uge 52 mellem re-randomisering til fortsat upadacitinib eller placebo.

Sammenligning mellem lægemidler

Data til en naiv sammenligning er samlet nedenfor for hhv. induktionsbehandlingen (Tabel 18) og vedligeholdelsesbehandling fra 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 [10]. 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.

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.

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

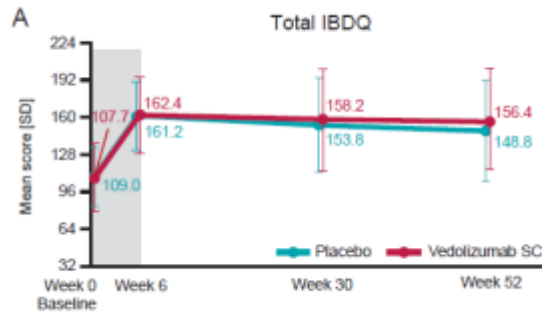
Studie, lægemiddel	Intervention	Placebo	Forskel fra placebo (95 % CI)
ACCENT-I, infliximab [13]	37,8 point	Ikke rapporteret	Ikke mulig
UNITI-1, ustekinumab [14]	22,1 point	11,9 point	p < 0.01
UNITI-2, ustekinumab [14]	35,3 point	14,7 point	p < 0.001
ADVANCE, risankizumab [15]	44,3 point	23,6 point	20,7 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 større forbedring af 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 [16]. 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.

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

Studie, lægemiddel	Intervention	Placebo	Forskel fra placebo (95 % CI)
ACCENT-I, infliximab [13]	22,1 point	8,9 point	13,2 point (ikke angivet)
FORTIFY, risankizumab [15]	62,6 point	56,4 point	5,8 point (-1,2; 12,8)
IM-UNITI, ustekinumab*[17]	-8,9 point	-21,5 point	p < 0.001
VISIBLE, vedolizumab s.c.	48,7 point	39,7 point	Ikke beregnet
U-ENDURE, upadacitinib #	53,9 point	46,4 point	12,9 point (4,3; 21,4)
15 mg			
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 meget 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.

3.3.7 Øvrige forhold (blandet patientpopulation)

3.3.7.1 12-ugers vs. 24-ugers induktionsperiode

I induktionsstudierne U-EXCEL og U-EXCEED var det muligt for patienter, som ikke havde opnået respons ved uge 12, at forlænge induktionsperioden med reduceret upadacitinib (30 mg) dagligt i open-label. I alt 122 patienter fortsatte i den forlængede induktion med upadacitinib 30 mg frem til uge 24.

Effekt ved forlænget induktionsperiode: Ud af 122 patienter opnåede 53 % et respons ved uge 24. Af de patienter, som herefter fortsatte i vedligeholdelsesfasen med 30 mg upadacitinib, opnåede 25 % klinisk remission ved uge 52.

Bivirkninger: Der blev observeret en højere forekomst af bivirkninger ved den forlængede induktionsperiode.

Fagudvalget vurderer ligesom EMA, at der for nogle patienter kan være klinisk rationale for at give en forlænget induktionsbehandling. En sådan beslutning vil afhænge af en konkret klinisk vurdering, herunder opvejning af mulige bivirkninger og alternative behandlingsmuligheder.

3.3.7.2 15 mg vs. 30 mg som vedligeholdelsesdosis

Både upadacitinib i 15 mg og 30 mg dosering har vist klinisk relevante effekter med en tendens til, at effektestimater for 30 mg upadacitinib er større end for upadacitinib 15 mg for de fleste effektmål. Der er ikke lavet en formel sammenligning af de to doser.

Der blev ikke observeret en tydelig forskel i andel af uønskede hændelser mellem de to doser. Enkelte hændelser kan være dosisafhængige, fx stigning i kreatininkinase, neutropeni og folliculitis. I studier af reumatoid arthritis sås en mindre fordelagtig bivirkningsprofil for 30 mg vs. 15 mg i form af alvorlige infektioner, opportunistiske infektioner, herpes zoster, malignitet, MACE og død. Det samme billede er ikke tydeligt i studier af patienter med colitis ulcerosa. Sikkerhedsdata for reumatoid arthritis kan dog alligevel være relevant for denne vurdering, idet det baserer sig på flere data end for colitis ulcerosa (2400 patienter med reumatoid arthritis vs. 600 patienter med colitis ulcerosa). EMA beskriver, at lavest mulige effektive dosis bør anvendes, og at en dosis på 30 mg kan være passende til fx patienter med høj sygdomsbyrde eller patienter, som har brug for 16-ugers induktionsbehandling, som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet. Til patienter over 65 år anbefales 15 mg. Fagudvalget er enig i denne vurdering.



3.3.8 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. Risiko for bias-profilen fremgår af bilag 3 (afsnit 7.3), mens der for studier af de øvrige lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning og tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. risankizumab.

3.3.9 Fra evidens til anbefaling – BMLS-naive patienter

Upadacitinib har vist en klinisk relevant effekt på induktion af klinisk remission sammenlignet med placebo for BMLS-naive patienter, men konfidensintervallet overlapper værdier, der ikke er klinisk relevante.

Desuden er der en klinisk relevant effekt på andelen af patienter, der opnår steroidfri remission og endoskopisk remission efter 52 uger for patienter behandlet med 30 mg upadacitinib i vedligeholdelsesperioden sammenlignet med placebo. For BMLS-naive patienter behandlet med 15 mg upadacitinib er forskellen til placebo ikke statistisk signifikant.

Der er ikke dokumentation for, at BMLS-naive patienter opnår en klinisk relevant øget livskvalitet målt som IBDQ-totalscore efter 12- eller 52-ugers behandling sammenlignet med placebo.

En statistisk sammenligning med andre BMLS-lægemidler kunne alene udføres for klinisk remission efter induktionsperioden pga. begrænsede data for både upadacitinib og de andre BMSL. De øvrige effektmål indgår ved en naiv sammenligning.

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 vægter dog højest, at der er betydelige bivirkninger ved JAK-hæmmere, herunder upadacitinib, og at EMAs sikkerhedskomite og Lægemiddelstyrelsen på baggrund af en gennemgang af sikkerhedsdata for JAK-hæmmere har anbefalet kun at anvende JAK-hæmmere til patienter med specifikke risikofaktorer, hvis der ikke findes alternative behandlinger.

Fagudvalget vurderer derfor, at upadacitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt til behandling af BMSL-naive patienter med moderat til svær Crohns sygdom.



En forlænget induktionsperiode kan være relevant ud fra en klinisk vurdering. Laveste mulige effektive dosis bør anvendes til vedligeholdelsesbehandling grundet risiko for langtidsbivirkninger.

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.

Upadacitinib vs. placebo

Tabel 20. Klinisk remission ved uge 12 for upadacitinib 45 mg vs. placebo (BMSL-erfarne patienter)

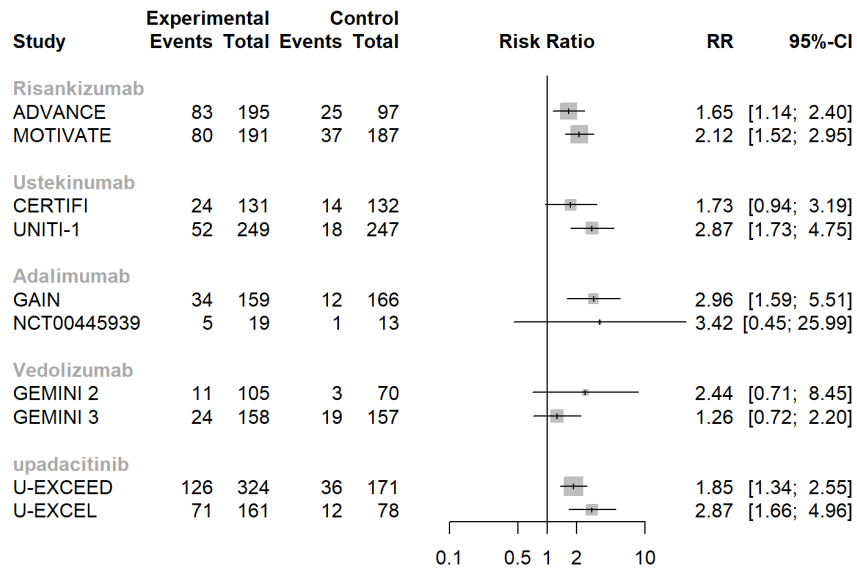
Klinisk remission efter 12 uger (CDAI < 150) [2]	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Forskel (95 % CI)
U-EXCEL	71/161 (43,9 %)	12/78 (15,6 %)	28,3 %-point (17,0; 39,5)
U-EXCEED	126/324 (38,9 %)	36/171 (21,1 %)	17,9 %-point (10,0; 25,8)

Punktestimaterne og konfidensintervallet overstiger i begge studier grænsen for mindste klinisk relevante forskel. Samlet set konkluderer fagudvalget, at der er en klinisk relevant effekt af upadacitinib ift. placebo for effektmålet.

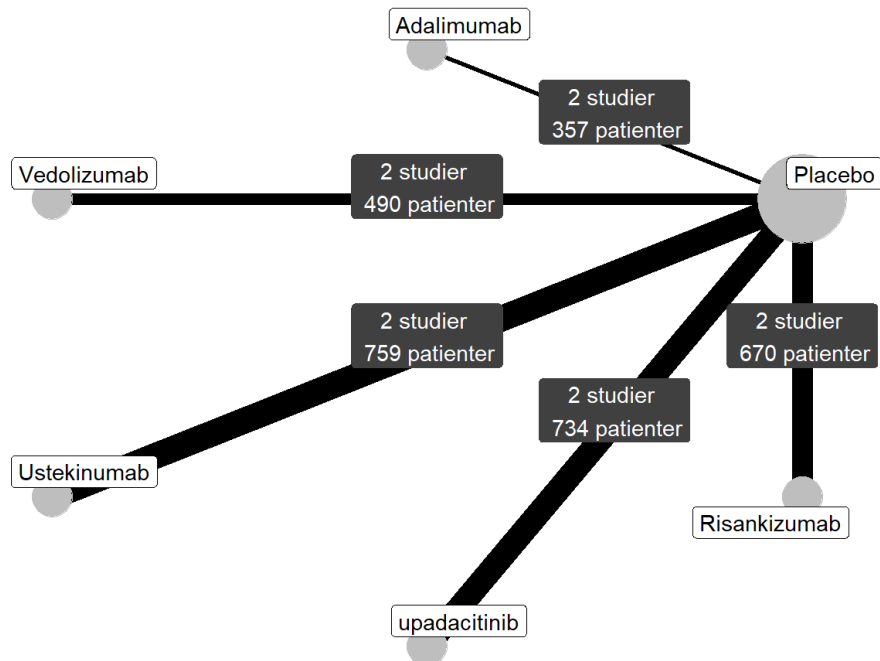
Sammenligning mellem lægemidler

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

Resultater for alle 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 hver 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 netværksmetaanalysen

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, hvor der er statistisk signifikant forskel, men konfidensintervallerne overlapper i alle tilfælde grænsen 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 (Tabel 22). 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 upadacitinib (15 mg og 30 mg) sammenlignet med placebo i den BMSL-erfarne population fra U-ENDURE kan ses herunder i Tabel 23.

Tabel 23. Steroidfri remission for upadacitinib (15 mg og 30 mg) sammenlignet med placebo ved uge 52 (BMSL-erfarne)

Steroidfri remission efter 52 uger (CDAI < 150 og minimum 90 dage uden steroid) [2]	Upadacitinib		Placebo	Forskel (95 % CI)
	15 mg	30 mg		
U-ENDURE	42/124 (33,9 %)	55/127 (43,3 %)	14/126 (11,1 %)	15 mg: 22,8 %-point (12,8; 32,7 %-point)
				30 mg: 32,2 %-point (22,0; 42,4 %-point)

Punktestimerne og konfidensintervallet overstiger for begge vedligeholdelsesdoser grænsen for mindste klinisk relevante forskel. Samlet set konkluderer fagudvalget, at der er en klinisk relevant effekt af upadacitinib ift. placebo for effektmålet.

Der er begrænsede data for de øvrige lægemidler i en BMSL-erfarne population. Data fra blandede populationer er gennemgået i klinisk spørgsmål 1, 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 U-ENDURE er præsenteret i Tabel 26.

Tabel 26. Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved uge 52 for upadacitinib (15 mg og 30 mg) vs. placebo (BMSL-erfarne patienter) bestemt ved SES-CD

Endoskopisk remission efter 52 uger [2]	Upadacitinib		Placebo	Forskel (95 % CI)
	15 mg	30 mg		
U-ENDURE	20/129 (15,5 %)	34/133 (25,6 %)	3/126 (2,4 %)	15 mg: 13,1 %-point (6,3; 19,9) 30 mg: 23,2 %-point (15,3; 31,0)

Punktestimaterne indikerer en klinisk relevant forskel (10%point) for upadacitinib sammenlignet med placebo for begge doseringer, idet dog konfidensintervallet for 15 mg doseringen overlapper grænsen for klinisk relevans.

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 3.3.5.

Der laves ikke en gruppering for effektmålet.

3.4.5 Livskvalitet bestemt ved IBDQ (uge 12 og 52) hos patienter, 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 upadacitinib for BMSL-erfarne patienter er præsenteret nedenfor (Tabel 27). Data stammer fra ansøgningen, da livskvalitetsdata for upadacitinib ikke var publiceret på tidspunktet for rapportens udarbejdelse.



Tabel 27. Livskvalitet bestemt ved IBDQ for upadacitinib efter 12- og 52-ugers behandling (BMSL-erfarne patienter)

Effekt mål	Tidspunkt (studie)	Upadacitinib	Placebo	Absolut forskel (95 % CI)
Andel med remission (IBDQ-totalscore > 170)	12 uger (U-EXCEL)	99/177 (55,7 %)	13/87 (15,3 %)	39,7 %-point (28,9; 50,4 %-point)
	12 uger (U-EXCEED)	164/324 (50,7 %)	37/171 (21,6 %)	29,5 %-point (21,5; 37,5 %-point)
	52 uger (U-ENDURE, 15 mg)	38/129 (29,5 %)	10/126 (8,2 %)	21,3 %-point (12,0; 30,5 %-point)
	52 uger (U-ENDURE, 30 mg)	57/133 (42,8 %)	10/126 (8,2 %)	34,6 %-point (24,8; 44,3 %-point)
Ændring fra baseline i IBDQ-totalscore	12 uger (U-EXCEL)	47,2 point	19,9 point	27,3 point (18,5; 36,1 point)
	12 uger (U-EXCEED)	46,0 point	21,6 point	24,3 point (17,2; 31,5 point)
	52 uger (U-ENDURE, 15 mg)	64,3 point	44,2 point	20,1 point (8,0; 32,2 point)
	52 uger (U-ENDURE, 30 mg)	65,8 point	44,2 point	21,6 point (10,2; 33,0 point)

Der ses en større og klinisk relevant (16 point) og statistisk signifikant forbedring i livskvalitet hos BMSL-erfarne patienter behandlet med upadacitinib sammenlignet med placebo både efter induktionsbehandling og under vedligeholdelsesbehandling.

For andelen, som opnår IBDQ > 170, ses tilsvarende klinisk relevante effekter ved begge opfølgningstidspunkter.

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

Der laves ikke en gruppering for effektmålet.



3.4.6 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 (U-EXCEL, U-EXCEED og U-ENDURE). Risiko for bias-profilen fremgår af bilag 3 (afsnit 7.3), mens der for studier af de øvrige lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning og Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. risankizumab.

3.4.7 Fra evidens til anbefaling – BMLS-erfarne patienter

Upadacitinib har vist en klinisk relevant effekt på klinisk remission efter induktionsperioden samt på andelen, der er i steroidfri remission, og andelen, der opnår endoskopisk remission efter 52 uger sammenlignet med placebo hos BMLS erfarne patienter. Herudover er der en klinisk relevant forbedring af livskvaliteten, målt ved IBDQ efter både induktions- og vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med placebo.

En statistisk sammenligning med andre BMLS-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 patienter opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med upadacitinib, risankizumab, adalimumab og ustekinumab, mens der kan være færre, der opnår klinisk remission ved induktionsbehandling med vedolizumab (i.v og s.c.).

For de øvrige effektmål kan lægemidlernes effekt ikke adskilles på det tilgængelige datagrundlag, hverken for BMLS-erfarne patienter eller efter medinddragelse af data fra blandede patientpopulationer.

Fagudvalget vægter dog højest, at der er betydeligt flere bivirkninger ved JAK-hæmmere, herunder upadacitinib, og at EMAs sikkerhedskomiteé og Lægemiddelstyrelsen på baggrund af en gennemgang af sikkerhedsdata for JAK-hæmmere har anbefalet kun at anvende JAK-hæmmere til patienter med specifikke risikofaktorer, hvis der ikke findes alternative behandlinger.

Fagudvalget vurderer derfor, at upadacitinib kan overvejes som behandling til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær Crohns sygdom, og upadacitinib indplaceres i kategorien 'Overvej' for BMLS-erfarne patienter.

En forlænget induktionsperiode kan være relevant ud fra en klinisk vurdering. Laveste mulige effektive dosis bør anvendes til vedligeholdelsesbehandling grundet risiko for langtidsbivirkninger.



3.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler vedr. upadacitinib

Graviditet: I EMAs produktresumé fremgår det, at upadacitinib ikke må anvendes (kontraindikation) af kvinder, som er gravide eller som ikke anvender sikker kontraception, idet der i dyreforsøg er påvist reproduktionstoksicitet med påvirkning af knogler og hjerte hos hhv. rotte- og kaninfostre, som var blevet eksponeret for upadacitinib in utero.

Fertilitet: Dyrestudier tyder ikke på skadevirkninger, hvad angår fertiliteten.

Administrationstype: upadacitinib administreres som en peroral tabletbehandling, hvilket kan være en fordel for nogle patienter.

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 [18].



4. Referencer

1. European Medicines Agency (EMA). ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Rinvoq.
2. 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>
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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report - Rinvoq. 2023.
8. European Medicines Agency (EMA). Anbefaling vedr. JAK-hæmmere. 2022.
9. Lægemiddelstyrelsen. Opdaterede anbefalinger for brugen af Januskinase-hæmmere for at minimere risici for malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner, venøs tromboemboli og mortalitet [internet]. 2023 [citeret 25. maj 2023]. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/opdaterede-anbefalinger-for-brugen-af-januskinase-haemmere-for-at-minimere-risici-for-malignitet,-alvorlige-kardiovaskulaere-haendelser,-alvorlige-infektioner,-venoes-tromboemboli-og-mortalitet/>
10. 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.
11. 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.



12. 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.
13. 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.
14. 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>
15. 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.
16. 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.
17. 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>
18. 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.



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen <i>Professor, ledende overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Medlemmer	Udpeget af
Mette Esbjørn <i>Cheflæge</i>	Region Nordjylland
Anne-Mette Haase <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Ove Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen (næstformand) <i>Cheflæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Fjóla Høg Nielsen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mark Bremholm Ellebæk <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden
Michael Staun <i>Overlæge, dr. med.</i>	Inviteret af formanden
Rasmus Gaardskær Nielsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Benthe Bertelsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Vera Slyk Pedersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat
Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



6. Versionslog

Versionslog

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



7. Bilag

7.1 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.

7.1.1 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 (≥ 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

7.1.2 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 (≥ 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

Tabel 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 ≤ 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 ≤ 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 ≥ 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.



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

7.2.1 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 i 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.



7.2.2 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)

Intervention	Adalimumab (ACR= 34,02 %)	Placebo (ACR= 11,35 %)	Risankizumab (ACR= 21,51 %)	Upadacitinib (ACR= 23,64 %)	Ustekinumab (ACR= 26,44 %)	Vedolizumab (ACR= 16,01 %)
Adalimumab	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)
Risankizumab	-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)
Upadacitinib	-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)
Ustekinumab	-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)
Vedolizumab	-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.



7.3 Bilag 3: Cochrane – risiko for bias

Tabel 33. Vurdering af risiko for bias for U-EXCEL, U-EXCEED og U-ENDURE

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 præspecifiserede 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.