

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for tofacitinib til behandling af colitis ulcerosa

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	19. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	19. februar 2020
Dokumentnummer	72702
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning	8
8	Databehandling.....	9
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	12
9.1.3	Evidensens kvalitet	20
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1 (bionaive patienter)	20
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	20
9.2.1	Gennemgang af studier	21
9.2.2	Resultater og vurdering	21
9.2.3	Evidensens kvalitet	27
9.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter).....	27
10	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	28
11	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	28
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	29
13	Referencer.....	30
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	32
15	Versionslog.....	33
16	Bilag 1: Resultater ved Buchers metode.....	34
17	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	36
17.1	Cochrane Risk of Bias	36
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib	46

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer ApS
ATC-kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus kinase inhibitor
Administration/dosis	Tabletter 10 mg to gange dagligt i otte uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt.
EMA-indikation	Tofacitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv colitis ulcerosa, der har haft et utilstrækkeligt respons, ophørt respons eller har været intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

EMA har i november 2019 ændret anbefalingen for anvendelsen af tofacitinib til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Medicinrådet har på den baggrund revurderet den kliniske merværdi. Denne vurdering af klinisk merværdi erstatter derfor den tidligere vurdering af tofacitinib, som er udgivet af Medicinrådet den 1. juli 2019.

Medicinrådet finder, at tofacitinib giver:

- **negativ klinisk merværdi** hos bionative patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa sammenlignet med infliximab og vedolizumab (meget lav evidenskvalitet)
- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidenskvalitet) og **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med infliximab (evidensens kvalitet kan ikke vurderes) hos bioerfarne patienter med moderat til svær UC.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

DVT:	Dybe venetromboser
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IBDQ:	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LE:	Lungeemboli
OR:	<i>Odds ratio</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
s.c.:	Subkutan
SD:	Standardafvigelse (<i>Standard Deviation</i>)
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UC:	Colitis ulcerosa (<i>Ulcerative Colitis</i>)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tofacitinib til colitis ulcerosa (UC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om tofacitinib anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa (UC) er en kronisk, inflammatorisk tarmsygdom med uspecifik inflammation i ende- og tyktarmens slimhinde. Sygdommen påvirker oftest/altid endetarmen og nedre dele af tyktarmen. Efter den første episode af UC oplever patienten ofte skiftende perioder med henholdsvis spontan remission, hvor sygdommen ikke giver symptomer, og tilbagefald hvor sygdommen kræver vedligeholdelsesbehandling.

Patienter med moderat til svær UC har symptomer i form af blodige diarréer og/eller afgang af blodigt slim per rektum ved/imellem defækationer [1,2].

Prævalensen af UC i Danmark er estimeret til ca. 35.000 personer, og incidensen er ca. 18,6 pr. år pr. 100.000 personer. Incidensen i Danmark er blandt den højeste i verden og er stigende [3,4].

Nuværende behandling

Ved kronisk aktiv UC kan biologisk behandling initieres, hvis sygdommen ikke bliver bragt i remission under steroidbehandling, hvis sygdommen recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, hvis sygdommen ikke bliver holdt i remission med immunsuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvis kirurgi ikke er at foretrække [2].

Hos cirka en tredjedel af patienterne aftager effekten af den biologiske behandling, hvorefter dosis kan øges, eller intervallerne mellem behandling må afkortes. Ved ophør af behandlingseffekt kan patienterne i 25-35 % af tilfældene opnå en effekt ved at skifte til en anden biologisk behandling [2].

RADS har i 2016 ligestillet de biologiske lægemidler infliximab, golimumab og vedolizumab som første- og andenlinjebehandling af UC ved bionave og bioerfarne patienter, mens adalimumab kan overvejes som tredje linjebehandling [5]. Adalimumab, golimumab og infliximab er TNF-alfa-hæmmere, og vedolizumab er en integrinhæmmer.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Tofacitinib virker ved at binde sig til og blokere Janus kinase-familiens enzymer. Disse enzymer spiller en vigtig rolle i inflammationsprocessen ved UC og ved at blokere enzymerne, reduceres inflammationen og andre sygdomssymptomer.

Den anbefalede dosis er 10 mg to gange dagligt i otte uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt. Tofacitinib gives peroralt som tablet, og patienten kan dermed selv administrere behandlingen i modsætning til infliximab og vedolizumab, der gives intravenøst.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) offentliggjorde i 2019 bivirkningsdata vedrørende tofacitinib. På baggrund heraf igangsatte EMA den 16. maj 2019 en undersøgelse af fordele og risici ved brug af tofacitinib til alle godkendte indikationer. På baggrund af undersøgelsen har EMA i november 2019 anbefalet, at tofacitinib 10 mg 2 x dagligt ikke bør anvendes til vedligeholdelsesbehandling, og at patienter over 65 år ikke bør behandles med tofacitinib, medmindre der ikke er andre behandlingsalternativer. Nærmere informationer vedr. anvendelse kan ses på [EMAs hjemmeside](#) og i produktresuméet for tofacitinib. Beskrivelse af bivirkninger og konklusioner fra EMAs undersøgelser kan ses i afsnit 9.1.2.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 24. oktober 2018.

Jf. protokollen har fagudvalget opstillet følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

1. *Hvad er den kliniske merværdi af tofacitinib til bionaive patienter med moderat til svær UC sammenlignet med henholdsvis infliximab og vedolizumab?*
2. *Hvad er den kliniske merværdi af tofacitinib til bioerfarne patienter med moderat til svær UC sammenlignet med henholdsvis infliximab og vedolizumab?*

Fagudvalget ønskede at sammenligne tofacitinib med to biologiske standardbehandlinger med forskellige virkningsmekanismer (en TNF-alfa-hæmmer og en integrinhæmmer).

Ansøger har indsendt indirekte sammenligninger af tofacitinib og hhv. infliximab og vedolizumab til at besvare klinisk spørgsmål 1. Da ansøger ikke har kunnet identificere data for infliximab i en bioerfaren population, har ansøger kun indsendt en indirekte sammenligning af tofacitinib og vedolizumab til at besvare klinisk spørgsmål 2.

Ansøger har lavet de indirekte sammenligninger ved Buchers metode [6].

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk søgning som efterspurgt i protokollen.

Litteratursøgningen resulterede i identifikationen af 10 publikationer af ni kliniske studier til at besvare klinisk spørgsmål 1. Af disse 10 publikationer er fem publikationer af fire kliniske studier også anvendt til at besvare klinisk spørgsmål 2. De 10 publikationer er beskrevet i tabel 1.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analyserne af den kliniske merværdi af tofacitinib

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Klinisk spørgsmål
Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. Sandborn et al. 2017. NEJM. [7]	OCTAVE induction 1 OCTAVE induction 2 OCTAVE SUSTAIN	NCT01465763 NCT01458951 NCT01458574	1 + 2
Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. Panes et al. 2018. JCC. [8]	OCTAVE induction 1 OCTAVE induction 2 OCTAVE SUSTAIN	NCT01465763 NCT01458951 NCT01458574	1 + 2
Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. Feagan et al. 2013. NEJM. [9]	GEMINI 1	NCT00783718	1 + 2
Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. Feagan et al. 2017. Clin Gastroenterol Hepatol. [10]	GEMINI 1	NCT00783718	1 + 2
Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. Feagan et al. 2017. Aliment Pharmacol Ther. [11]	GEMINI 1	NCT00783718	1 + 2
Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. Rutgeerts et al. 2005. NEJM. [12]	ACT 1 ACT 2	NCT00036439 NCT00096655	1
The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Feagan et al. 2007. Am J Gastroenterol. [13]	ACT 1 ACT 2	NCT00036439 NCT00096655	1
Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Panaccione et al. 2014. Gastroenterology. [14]	UC-SUCCESS	NCT00537316	Anvendes ikke
First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. Kobayashi et al. 2016. J. Gastroenterol. [15]	Kobayashi et al.	Japic CTI-060298	Anvendes ikke
Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. Jian et al. 2015. J Clin Gastroenterol. [16]	Jiang et al.	NA	Anvendes ikke

Ansøger har udover ovenstående indsendt data fra tofacitinib, infliximab og vedolizumabs European Public Assessment Report (EPAR) [17–19].

8 Databehandling

De statistiske analyser er udført af ansøger og valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt Buchers metode til indirekte sammenligninger [6]. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Fagudvalget vurderer, at det indleverede datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af tofacitinib. Fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Forskelle i placeboarmene har stor betydning for den indirekte sammenligning for både de absolutte og relative forskelle, da Buchers metode baseres på de relative effekter af lægemidlerne i forhold til placebo. I resultatgennemgangen er det fremhævet, hvor forskellene i effekt i placeboarmene ifølge fagudvalget antyder, at sammenligningerne er behæftet med særlig usikkerhed. Det data, der ligger til grund for ansøgers anvendelse af Buchers metode og dermed for effektresultaterne, fremgår af bilag 1.
- Ansøger har medsendt en sensitivitetsanalyse med data fra studierne af Kobayashi et al, Jiang et al. og UC-SUCCESS. Fagudvalget vil dog ikke anvende disse sensitivitetsanalyser af følgende årsager:
 - Studierne af Kobayashi et al. og Jiang et al. undersøger udelukkende infliximab i asiatiske patienter. Fagudvalget vurderer, at forskellen i etnicitet kan få betydning for effektestimaterne.
 - Baselinekarakteristika i Jiang et al.-studiet er forskellige fra de andre studier, da patienterne eksempelvis er yngre og har været syge i kortere tid.
 - UC-SUCCESS inkluderer ikke en placeboarm som i de andre studier af tofacitinib, infliximab og vedolizumab.
- I studierne af infliximab og vedolizumab er effektmål, der er baseret på endoskopiske vurderinger, foretaget lokalt, mens de endoskopiske vurderinger i studierne af tofacitinib er foretaget centralt. Det drejer sig om effektmålene *klinisk remission*, *steroidfri remission* og *mukosal heling*. Ansøger har indsendt data for lokale vurderinger af effektmålene for tofacitinib, men da data er upublicerede, kan fagudvalget ikke basere sine vurderinger herpå. Fagudvalget har derfor baseret vurderingerne af disse effektmål på en central vurdering i tofacitinibstudierne og en lokal vurdering i infliximab- og vedolizumabstudierne.
- Studierne af infliximab og vedolizumab definerer ikke remission som efterspurgt i protokollen og som opgjort i studierne af tofacitinib, dvs. total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning subscore = 0. Remission er i studierne af vedolizumab og infliximab defineret som en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning subscore ≤ 1 . På trods af denne forskel i definitionen finder fagudvalget, at effektmålene kan anvendes i sammenligningen med tofacitinib.
- Ansøger har ikke kunnet levere publicerede data for effektmålene *steroidfri remission* og *alvorlige uønskede hændelser* fordelt på bionative og -erfarne patienter, der fik tofacitinib. I stedet vil fagudvalgets vurdering for disse effektmål være baseret på data for den samlede population.
- Effektmålene *klinisk remission* og *mukosal heling* er i GEMINI 1-studiet opgjort efter 6 uger og ikke efter 8 uger som efterspurgt i protokollen. På trods af denne forskel finder fagudvalget, at effektmålene kan anvendes i vurderingen af tofacitinib.
- Effektmålene *steroidfri remission*, *alvorlige uønskede hændelser*, *mukosal heling* og *IBDQ* er i ACT 1-studiet opgjort efter 54 uger og i ACT 2-studiet opgjort efter 30 uger. Det er således ikke opgjort efter 52 uger som efterspurgt i protokollen. På trods af denne forskel finder fagudvalget, at effektmålene kan anvendes i vurderingen af tofacitinib.
- Ansøger har udelukkende leveret IBDQ-data ved 8 ugers opfølgning vedr. tofacitinib og sammenlignet disse med IBDQ opgjort efter ca. 1 år for hhv. infliximab og vedolizumab.

- Ansøger har, udover at levere data på subpopulationerne, også leveret data for alle effektmål for den samlede population af bionaive og bioerfarne patienter vedr. tofacitinib og vedolizumab. Fagudvalget vil ved alle analyser, der er opdelt på bionaive og bioerfarne patienter, sammenholde resultaterne med analyser for den samlede population.

9 Klinisk merværdi

Som det er beskrevet i protokollen, vurderer fagudvalget den kliniske merværdi af tofacitinib i to populationer:

- 1) **Bionaive** patienter med moderat til svær UC, der opfylder kriterierne for biologisk behandling (jf. afsnit 5 *Nuværende behandling*)
- 2) **Bioerfarne** patienter med moderat til svær UC, der opfylder kriterierne for biologisk behandling (jf. afsnit 5 *Nuværende behandling*).

Dette er afspejlet i de to kliniske spørgsmål. Besvarelsen af de kliniske spørgsmål følger nedenfor. For hvert klinisk spørgsmål er der 1) en konklusion samt en gennemgang af 2) studier, 3) resultater og vurdering for hvert effektmål, 4) evidensens kvalitet og 5) argumentation og konklusion for det kliniske spørgsmål.

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af tofacitinib til bionaive patienter med moderat til svær UC sammenlignet med henholdsvis infliximab og vedolizumab?

Fagudvalget har på baggrund af EMAs ændrede anbefalinger revurderet den kliniske merværdi af tofacitinib til bionaive patienter med moderat til svær UC.

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib til bionaive patienter med UC giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med henholdsvis infliximab og vedolizumab (meget lav evidenskvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede tre studier af tofacitinib, ét studie af vedolizumab og fem studier af infliximab. Studiernes karakteristika og populationer er beskrevet nedenfor.

Karakteristika

Studier af tofacitinib

OCTAVE induction 1 og OCTAVE induction 2 [7,8]: De to studier har samme studiedesign og er randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede 8-ugers induktionsstudier. Studierne undersøger dermed tofacitinib som induktionsbehandling hos patienter med moderat til svær UC. Patienterne var randomiseret 4:1 til tofacitinib 10 mg to gange dagligt (samlet n = 905) eller placebo (samlet n = 234). Randomiseringen blev blandt andet stratificeret efter tidligere behandling med en TNF-alfa-hæmmer. Effektanalyser er baseret

på alle randomiserede patienter (samlet = 1.139)¹, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (samlet n = 1.139). Studiernes primære effektmål er remission ved uge 8, og studiernes sekundære effektmål af relevans for vurderingen her er mukosal heling ved uge 8.

OCTAVE SUSTAIN [7,8]: Dette studie er en forlængelse af OCTAVE induction 1 og 2 og undersøger fastholdelsesbehandling med tofacitinib. Patienterne, der ved afslutningen af de to induktionsstudier havde klinisk respons², blev re-randomiseret 1:1:1 til tofacitinib 5 mg to gange dagligt (n = 198), 10 mg to gange dagligt (n = 197) eller placebo (n = 198). Randomiseringen blev stratificeret efter gruppetildeling i induktionsstudiet og remissionsstatus, men ikke for tidligere behandling med en TNF-alfa-hæmmer. 88 % af patienterne var behandlet med tofacitinib i induktionsstudiet, og 30 % var i remission, da de indgik i OCTAVE SUSTAIN-studiet. Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 593), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 592). Studiets primære effektmål er remission ved uge 52, og studiets sekundære effektmål af relevans for vurderingen her er mukosal heling ved uge 52, steroidfri remission ved uge 52, livskvalitet målt ved *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) og sikkerhed.

Studier af vedolizumab

GEMINI 1 [9–11]: GEMINI 1 består af to integrerede randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede 6- og 52-ugers studier, der henholdsvis undersøger induktions- og fastholdelsesbehandling med vedolizumab hos patienter med aktiv UC. I induktionsdelen var patienterne randomiseret 3:2 til vedolizumab 300 mg dag 1 og 15 (n = 225) eller placebo (n = 149). Randomiseringen blev blandt andet stratificeret efter tidligere behandling med en TNF-alfa-hæmmer. Patienterne, der ved afslutningen af induktionsdelen havde klinisk respons, blev re-randomiseret 1:1:1 til vedolizumab hver 8. uge, vedolizumab hver 4. uge eller placebo. Randomiseringen blev blandt andet stratificeret efter gruppetildeling i induktionsdelen og tidligere behandling med en TNF-alfa-hæmmer. Effektanalyser er baseret på intention to treat (ITT)-populationen, dvs. alle randomiserede patienter (n = 374) og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 895)³. I induktionsdelen er studiets primære effektmål klinisk respons ved uge 6, og studiets sekundære effektmål af relevans for vurderingen her er klinisk remission ved uge 6. I fastholdelsesdelen er studiets primære effektmål klinisk remission ved uge 52, og studiets sekundære effektmål af relevans for vurderingen her er mukosal heling ved uge 52, steroidfri remission ved uge 52, livskvalitet målt ved IBDQ og sikkerhed.

Studier af infliximab

ACT 1 og ACT 2 [12,13]: De to studier har samme studiedesign og er randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede studier. Studierne undersøger induktions- og fastholdelsesbehandling med infliximab hos patienter med moderat til svær UC, der ikke tidligere har fået behandling med en TNF-alfa-hæmmer. ACT 1 følger patienterne i 54 uger, og ACT 2 følger dem i 30 uger. Patienterne var i begge studier randomiseret 1:1:1 til infliximab 5 mg pr. kg (n = 121 og n = 121), infliximab 10 mg pr. kg (n = 122 og n = 120) eller placebo (n = 121 og n = 123). Effekt- og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 364 og n = 364). Studiernes primære effektmål er klinisk respons ved uge 8. Studiernes sekundære effektmål

¹ 22 patienter blev randomiseret til tofacitinib 15 mg., da studierne i begyndelsen inkluderede denne behandlingsarm. Pfizer besluttede ikke at undersøge denne dosis nærmere og ændrede derfor protokollen undervejs i randomiseringen. De 22 patienter, der nåede at blive randomiseret til tofacitinib 15 mg., indgår ikke i effekt- og sikkerhedsanalyserne og er derfor ikke inkluderet her.

² Klinisk respons var defineret som en reduktion på mindst 3 point (og mindst 30 %) på patientens Mayo-score. Derudover skulle patienten have reduktion på mindst 1 point på subscoren for rektal blødning, eller score 0-1 på denne.

³ Heraf indgår 521 patienter, der fik open-label vedolizumab.

af relevans for vurderingen her er klinisk remission ved uge 8, mukosal heling ved uge 8, mukosal heling ved uge 54, steroidfri remission ved uge 54, livskvalitet målt ved IBDQ og sikkerhed.

Population

Af nedenstående tabel fremgår baselinekarakteristika for de aktive studiearme i de inkluderede studier. Baselinekarakteristikaene er ikke fordelt på bionaiive og -erfarne patienter, men for den samlede population hvad angår tofacitinib og vedolizumab. For infliximab er der kun data på bionaiive patienter.

Tabel 2. Baselinekarakteristika for populationerne i de aktive studiearme

	OCTAVE 1	OCTAVE 2	OCTAVE Sustain	GEMINI 1	ACT 1	ACT 2
Mænd (%)	58,2	60,4*	52,0	58,7	64,5	62,8
Alder, år (gns. ± SD)	41,3 (14,1)	41,1 (13,5)	41,9 (13,7)**	40,1 (13,1)	42,4 (14,3)	40,5 (13,1)
Sygdoms-varighed, år median (range) (gns. ± SD)	6,5 (0,3-42,5)	6,0 (0,4-39,4)	6,5 (0,6-40,3)**	6,1 (5,1)	5,9 (5,4)	6,7 (5,3)
Sværhedsgrad, Mayo-score (gns. ± SD)***	9,0 (1,4)	9,0 (1,5)	3,3 (1,8)**	8,5 (1,8)	8,5 (1,7)	8,3 (1,5)
Tidligere behandling med TNF-alfa hæmmer (%)	53,4	54,5	45,5	42,2	0	0
Samtidig behandling (%)						
- Steroid	45,0	46,2	51,0	56	57,9	49,6
- Immunosuppressiva	0	0	0	36,3	54,5	43

SD = Standardafvigelse (*Standard Deviation*).

* Der er signifikant forskel i andelen af mænd i tofacitinib- og placeboarmen (49,1 % mænd i placeboarmen).

** Målt ved start af OCTAVE Sustain, dvs. efter de 8 ugers induktionsbehandling i OCTAVE 1 og 2.

*** Total Mayo-score går fra 0-12, hvor en højere score indikerer svær UC.

Som tabel 2 viser, er der stor forskel i andelen af patienter, der tidligere har fået TNF-alfa- hæmmer, da infliximabstudierne ikke inkluderer bioerfarne patienter. Der er ligeledes en vis forskel i andelen af patienter, der sideløbende får anden medicinsk behandling, blandt andet fordi tofacitinibstudierne ikke tillader, at patienterne får samtidig behandling med immunsuppressiva.

Med ovenstående forskelle fremhævet finder fagudvalget, at der derudover ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Som beskrevet i protokollen baserer fagudvalget den samlede kliniske merværdi af tofacitinib på en tidshorisont på 52 uger, men vurderer også enkelte effektmål efter 8 uger. For effektmål omhandlende sikkerhed vurderer fagudvalget data med en så lang opfølgningstid som muligt.

Klinisk remission, uge 8 (kritisk)

Klinisk remission er defineret ved en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning-score = 0. Mayo-score er det mest anvendte scoringssystem i kliniske studier til at vurdere sygdomsaktivitet i UC. Mayo-score indeholder en samlet vurdering af følgende fire subscores: afføringsmønster, rektal blødning, endoskopiske fund og en samlet vurdering af sygdomsaktiviteten foretaget af en kliniker. For hvert område er der fire svarmuligheder (0 til 3 point), og den samlede score går således fra 0 til 12 point, hvor en høj score indikerer værre sværhedsgrad af UC [20].

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever klinisk remission ved uge 8, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' er der forskellige årsager til, at fagudvalget har forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Studierne af infliximab og vedolizumab definerer ikke klinisk remission som efterspurgt i protokollen, men som en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning-score ≤ 1 .
- Effektmålet er i GEMINI 1-studiet opgjort efter 6 uger og ikke efter 8 uger som efterspurgt i protokollen.
- I studierne af infliximab og vedolizumab er vurderingen af effektmålet foretaget lokalt (hvad angår den endoskopiske vurdering), mens det i studiet af tofacitinib er foretaget centralt.

På trods af disse forskelle finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Klinisk remission, uge 8. Klinisk spørgsmål 1 (bionaive patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Tofacitinib vs. infliximab	Tofacitinib vs. vedolizumab
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-18,3 procentpoint [-29,5;10,9]	-10,9 procentpoint [-18,8;11,7]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,33$		
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,11$		
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$		
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. $< 1,00$	RR = 0,50 [0,19;1,30]	RR = 0,53 [0,18;1,51]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. $< 1,00$		
Evidensens kvalitet	Meget lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De absolutte effektforskelle på hhv. -18,3 og -10,9 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel for en negativ forskel, dvs. i infliximabs og vedolizumabs favør. Disse resultater kan skyldes, at effekterne i placebo grupperne varierer på tværs af de inkluderede studier. I tofacitinibstudierne opnår 12,5 % af patienterne i placeboarmene effekt, mens kun 10,3 % og 6,6 % af patienterne i placeboarmene opnår effekt i henholdsvis infliximab- og vedolizumabstudierne (se bilag 1). Som beskrevet i afsnit 8 Databehandling kan dette medføre, at sammenligningerne er behæftet med usikkerhed.

De relative effektforskelle er hhv. 0,50 og 0,53 for tofacitinib sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab. Begge effektestimators nedre grænse af konfidensintervallet er mindre end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

For den samlede population af bionaiive og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med infliximab -8,0 procentpoint [-26,4; 44,4] og den relative forskel er 0,78 [0,27; 2,22]. Sammenlignet med vedolizumab er den absolutte forskel -1,3 procentpoint [-11,1; 25,5] og den relative forskel 0,93 [0,34; 2,51]. Fagudvalget finder, at disse data for den samlede population understøtter vurderingen af, at der ikke er klinisk merværdi vedr. effektmålet i den bionaiive population alene.

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med infliximab og vedolizumab vurderet på effektmålet *klinisk remission, uge 8*.

Steroidfri remission, uge 52 (kritisk)

Steroidfri remission er defineret ved, at patienterne ikke er i steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning-score = 0. Mayo-scoresystemet er beskrevet ovenfor (afsnit vedr. klinisk remission).

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever steroidfri remission ved uge 52, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' har ansøger ikke kunnet levere publicerede data for effektmålet fordelt på bionaiive og -erfarne patienter, der fik tofacitinib. I stedet anvendes derfor data for den samlede population til vurderingen.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Steroidfri remission, uge 52. Klinisk spørgsmål 1 (bionaiive og -erfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Tofacitinib vs. infliximab	Tofacitinib vs. vedolizumab
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-5,5 [-15,8; 21,5]	3,9 [-17,4; 58,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,33$		
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,11$		
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$		
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. $< 1,00$	RR = 0,76 [0,29; 1,96]	RR = 1,12 [0,45; 2,85]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. $< 1,00$		
Evidensens kvalitet	Meget lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De absolutte effektforskelle på hhv. -5,5 og 3,9 procentpoint er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

De relative effektforskelle er opgjort som en relativ risiko på hhv. 0,76 og 1,12 for tofacitinib sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab. Begge effekttestimators nedre grænse af konfidensintervallet er mindre end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med infliximab og vedolizumab vurderet på effektmålet *steroidfri remission, uge 52*.

Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Fagudvalget finder, at andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser, er særligt relevant for vurderingen, da tofacitinib er et nyt lægemiddel med en ny virkningsmekanisme.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' har ansøger ikke kunnet levere publicerede data for effektmålet fordelt på bionative og -erfarne patienter, der fik tofacitinib. I stedet anvendes derfor data for den samlede population til vurderingen.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser. Klinisk spørgsmål 1 (bionative og -erfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Tofacitinib vs. infliximab	Tofacitinib vs. vedolizumab
Absolutte forskelle	5 procentpoint		1,1 [-9,1; 26,0]	4,0 [-4,0;27,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	RR = 1,07 [0,44; 2,62]	RR = 1,49 [0,51; 4,36]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidensens kvalitet	Meget lav			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De absolutte effektforskelle på hhv. 1,1 og 4,0 procentpoint er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

De relative effektforskelle er opgjort som en relativ risiko på hhv. 1,07 og 1,49 for tofacitinib sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab. Begge effekttestimators øvre grænse af konfidensintervallet er større end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

Ifølge fagudvalget indikerer ovenstående, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi sammenlignet med infliximab og vedolizumab vurderet på effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Kvalitativ gennemgang – revurdering af effektmål på baggrund af ændret anbefaling fra EMA

Overordnet set har tofacitinib, infliximab og vedolizumab sammenlignelige sikkerhedsprofiler. Patienter behandlet med induktionsdosis af tofacitinib (2 x 10 mg dagligt) havde dog en højere forekomst af herpes zoster [17–19]. Stigninger i lipidkoncentrationerne i blodet er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af tofacitinib, og monitorering af lipidkoncentrationerne otte uger efter behandlingsstart er anbefalet [18].

Fagudvalget er opmærksom på de af EMA nyligt offentliggjorte bivirkningsdata vedrørende tofacitinib til patienter med kronisk leddegigt [21]. Patienter, der fik tofacitinib i en daglig dosis på 20 mg (2 x 10 mg dagligt) i et fase 4 sikkerhedsstudie (NCT02092467), havde øget risiko for at få blodpropper i lungerne og dø. Dosis i studiet svarer til induktionsdosis for patienter behandlet for UC, og fagudvalget er derfor særligt opmærksomme på studiets bivirkningsdata. Patienterne i fase 4-studiet har kronisk leddegigt, er over 50 år og har i forvejen mindst en risikofaktor for hjerte-kar-sygdom.

EMA har på baggrund af de nye bivirkningsdata igangsat en undersøgelse af fordele og risici ved brug af tofacitinib til alle godkendte indikationer. Mens evalueringen foretages, har EMA besluttet, at tofacitinib 10 mg to gange dagligt er kontraindiceret til patienter, som er bedømt at have samtidig høj risiko for lungeemboli. EMA anbefaler desuden, at alle patienter, der får tofacitinib, uanset indikationen, monitoreres for symptomer på blodpropper i lungerne.

Fagudvalget vurderer, at der er betydelige forskelle mellem populationen i fase 4-studiet med kronisk leddegigt og populationen med UC, der potentielt vil få tofacitinib. Fagudvalget mener dog, at disse data viser, at tofacitinib fortsat har en forholdsvis uafklaret bivirkningsprofil for patienter med UC sammenlignet med de biologiske lægemidler, der anvendes som førstelinje i Danmark i dag.

EMA har den 15. november 2019 udsendt en opdateret anbefaling vedr. brug af tofacitinib på baggrund af det igangværende fase 4-studie (NCT02092467), som er beskrevet ovenfor. EMA konkluderer, at tofacitinib kan øge risikoen for lungeembolier samt dybe venetromboser (DVT) hos patienter, som i forvejen har øget risiko for blodpropper [22]. EMA anbefaler derfor, at tofacitinib bruges med forsigtighed til patienter med høj risiko for blodpropper og ikke anvendes til patienter over 65 år, med mindre der ikke er andre behandlingsalternativer. Yderligere anbefaler EMA, at tofacitinib 10 mg 2 x dagligt ikke anvendes til patienter med colitis ulcerosa som vedligeholdelsesbehandling, med mindre der ikke er andre behandlingsalternativer. Foreløbige data fra fase 4-studiet (NCT02092467) med patienter med kronisk leddegigt viser en dosisafhængig øget risiko for blodpropper ved behandling med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Incidensraterne (95 % KI) for lungeembolier var 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) og 0,09 (0,02-0,26) patienter med events per 100 patient-år for hhv. tofacitinib 10 mg 2 x dagligt, 5 mg 2 x dagligt og TNF-hæmmere. Hazard ratioen (HR) var 5,96 (1,75-20,33) for tofacitinib 10 mg 2 x dagligt og 2,99 (0,81-11,06) for tofacitinib 5 mg 2 x dagligt sammenlignet med TNF-hæmmere. Incidensraterne (95 % KI) for dybe venetromboser var for tofacitinib 10 mg 2 x dagligt, 5 mg 2 x dagligt og TNF-hæmmere hhv. 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) og 0,18 (0,07-0,39) patienter med events per 100 patient-år. HR for dybe venetromboser var 2,13 (0,80-5,69) for tofacitinib 10 mg 2 x dagligt og 1,66 (0,60-4,57) for tofacitinib 5 mg 2 x dagligt sammenlignet med TNF-hæmmere [23].

En samlet opgørelse over forekomsten af DVT og lungeembolier i patienter med colitis ulcerosa i det kliniske udviklingsprogram for tofacitinib understøtter EMAs konklusion af studiet for patienter med leddegigt. I opgørelsen rapporteres én forekomst af DTV og 4 tilfælde af lungeembolier i patienter, som modtog tofacitinib 10 mg 2 x dagligt i vedligeholdelsesbehandling. Alle tilfælde blev rapporteret i et ekstensionsstudie. Til sammenligning blev der i placebogruppen rapporteret ét tilfælde af DVT og ét tilfælde af lungeemboli i induktionsperioden samt ét tilfælde af DTV og 2 tilfælde (i samme patient) af

lungeembolier i vedligeholdelsesperioden. I alle tilfælde havde patienterne kendte risikofaktorer for blodpropper [24].

Fagudvalget vurderer, på baggrund af de nye anbefalinger fra EMA, at tofacitinib fortsat har en uafklaret bivirkningsprofil. Selvom fagudvalget finder, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for den generelle population af patienter med colitis ulcerosa, vurderer fagudvalget dog, at bivirkningsprofilerne for infliximab og vedolizumab er bedre belyst, og vægter dette i vurderingen af effektmålet.

Samlet vurdering

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med infliximab og vedolizumab vurderet på effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*, grundet usikkerhed omkring bivirkningsprofilen. Derudover er anvendelse af tofacitinib forbundet med øget forekomst af herpes zoster og lipidstigninger.

Mukosal heling, uge 8 (vigtig)

Mukosal heling er defineret ved en endoskopisk subscore ≤ 1 (subscoren indgår i den samlede Mayo-score). Subscoren afspejler slimhindeudseendet ved en endoskopi, og scoren går fra 0-4, hvor en høj score indikerer værre sværhedsgrad af slimhindens udseende [20]. Mukosal heling er et vigtigt klinisk behandlingsmål, da det er prædiktør for behandlingseffekt og en prognostisk markør for langtidseffekt af behandlingen. Fagudvalget finder, at tidlig mukosal heling er vigtigt for patienterne.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever mukosal heling ved uge 8, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' er der forskellige årsager til, at fagudvalget har visse forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Effektmålet *mukosal heling* er i GEMINI 1-studiet opgjort efter 6 uger og ikke efter 8 uger som efterspurgt i protokollen.
- I studierne af infliximab og vedolizumab er vurderingen af effektmålet foretaget lokalt (hvad angår den endoskopiske vurdering), mens det i studiet af tofacitinib er foretaget centralt.

På trods af disse forskelle finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Mukosal heling, uge 8. Klinisk spørgsmål 1 (bionaive patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Tofacitinib vs. infliximab	Tofacitinib vs. vedolizumab
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-8,1 procentpoint [-26,5;20,0]	-8,2 procentpoint [-25,9;22,9]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33		
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11		
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR = 0,87 [0,57;1,33]	RR = 0,83 [0,47;1,47]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		

Evidensens kvalitet	Lav for sammenligningen med infliximab Meget lav for sammenligningen med vedolizumab
---------------------	---

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De absolutte effektforskelle på hhv. -8,1 og -8,2 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, men er i infliximabs og vedolizumabs favør. Effektestimaterne er dog ikke statistisk signifikante.

De relative effektforskelle er opgjort som en relativ risiko på hhv. 0,87 og 0,83 for tofacitinib sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab. Begge effektestimaters nedre grænse for konfidensintervallet er mindre end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

For den samlede population af bionave og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med infliximab 9,4 procentpoint [-13,7; 43,8] (til tofacitinibs fordel) og den relative forskel er 1,15 [0,78; 1,72]. Sammenlignet med vedolizumab er den absolutte forskel 13,2 procentpoint [-6,6; 45,4] og den relative forskel 1,32 [0,83; 2,11]. Resultaterne kan indikere, at de bioerfarne patienter muligvis har større effekt af tofacitinib, hvad angår dette effektmål (se tabel 15), men resultaterne er behæftet med stor usikkerhed og giver ikke fagudvalget anledning til at ændre merværdikategorien for den bionave population.

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med infliximab og vedolizumab vurderet på effektmålet *mukosal heling, uge 8*.

Mukosal heling, uge 52 (vigtig)

Mukosal heling er defineret ovenfor. Fagudvalget finder, at langtidseffekten af behandlingen er betydningsfuld for patienterne.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved uge 52, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' bliver effektmålet i studierne af infliximab og vedolizumab vurderet lokalt, mens det i studiet af tofacitinib er foretaget centralt. På trods af dette finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Mukosal heling, uge 52. Klinisk spørgsmål 1 (bionave patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Tofacitinib vs. infliximab	Tofacitinib vs. vedolizumab
Absolutte forskelle	10 procentpoint		33,1 procentpoint [-9,2;124,3]	22,9 procentpoint [-20,4;114,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33		
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11		
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR = 1,72 [0,80;3,71]	RR = 1,38 [0,66;2,91]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		

Evidensens kvalitet	Meget lav for sammenligningen med infliximab Lav for sammenligningen med vedolizumab
---------------------	---

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De absolutte effektforskelle på hhv. 33,1 og 22,9 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel i tofacitinibs favør. Estimerne er dog behæftet med stor usikkerhed.

De relative effektforskelle er opgjort som en relativ risiko på hhv. 1,72 og 1,38 for tofacitinib sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab. Begge effektestimaters nedre grænse for konfidensintervallet er mindre end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

For den samlede population af bionative og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med infliximab 21,8 procentpoint [-10,4; 83,0] og den relative forskel er 1,47 [0,77; 2,81]. Sammenlignet med vedolizumab er den absolutte forskel 4,5 procentpoint [-20,4; 49,4] og den relative forskel 1,09 [0,61; 1,96]. Usikkerheden i resultaterne gør, at fagudvalget ikke finder anledning til at ændre merværdikategorien for den bionative population.

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med infliximab og vedolizumab vurderet på effektmålet *mukosal heling, uge 52*.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (vigtig)

IBDQ er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme [20,25]. Spørgeskemaet består af 32 spørgsmål fordelt på fire dimensioner: afførings symptomer, emotionel sundhed, systemiske symptomer og social funktion. Skalaen går fra 32 til 224, hvor en højere værdi indikerer bedre livskvalitet.

Fagudvalget har vurderet, at en gennemsnitlig ændring fra baseline på 16 point eller mere er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' er der forskellige årsager til, at fagudvalget har visse forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Data vedr. tofacitinib er opsamlet ved uge 8 og sammenlignes med data efter ca. 1 års opfølgningstid vedr. infliximab og vedolizumab.
- Data vedr. infliximab er aflæst fra en graf.

Fagudvalget mener derfor, at resultaterne vedr. IBDQ skal tolkes meget varsomt.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: IBDQ. Klinisk spørgsmål 1 (bionative patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Tofacitinib vs. infliximab	Tofacitinib vs. vedolizumab
Absolutte forskelle	Gennemsnitlig ændring fra baseline på 16 point eller mere	0,2 point [-9,3;9,6]	-8,6 point [-22,1;5,0]
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De absolutte effektforskelle på hhv. 0,2 point og -8,6 point på IBDQ-skalaen er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Derudover er estimerne behæftet med stor usikkerhed.

For den samlede population af bionative og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med infliximab 2,5 point [-5,2; 10,2]. Sammenlignet med vedolizumab er den absolutte forskel -1,5 point [-11,9; 9,0].

Grundet fagudvalgets forbehold for data, der er af ringe kvalitet, og at estimerne er behæftet med stor usikkerhed, vurderer fagudvalget, at merværdien for dette effektmål er **ikkedokumenterbar**.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 (bionative patienter) er samlet set vurderet at være **meget lav**, da evidensens kvalitet for det laveste vurderede kritiske effektmål, er **meget lav**.

Indledningsvist blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet. Overordnet var alle studier af høj kvalitet, og der blev ikke nedgraderet for risiko for bias (se bilag 2). Der er nedgraderet for "inconsistency" og "imprecision" for flere af effektmålene.

Derudover er der for alle effektmål nedgraderet for "indirectness", da alle sammenligninger mellem tofacitinib og henholdsvis infliximab og vedolizumab er indirekte. Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1 (bionative patienter)

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib til bionative patienter med moderat til svær UC giver **negativ klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med infliximab og vedolizumab.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som kan ses i afsnit 9.2.1, og som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 9. Samlet vurdering af klinisk merværdi. Klinisk spørgsmål 1 (bionative patienter)

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Klinisk remission, uge 8	Kritisk	Ingen	Meget lav
Steroidfri remission, uge 52	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	Negativ	Meget lav
Mukosal heling, uge 8	Vigtig	Ingen	Lav til meget lav
Mukosal heling, uge 52	Vigtig	Ingen	Lav til meget lav
IBDQ	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Samlet		Negativ	Meget lav

Fagudvalget lægger i den samlede vurdering vægt på, at der for de to kritiske effektmål (*klinisk remission uge 8* og *steroidfri remission uge 52*) ikke er vist en klinisk merværdi for tofacitinib sammenlignet med infliximab og vedolizumab. På baggrund af EMAs opdaterede anbefalinger vedr. brugen af tofacitinib vurderer fagudvalget, at det kritiske effektmål *alvorlige uønskede hændelser* giver negativ klinisk merværdi, grundet usikkerhed omkring bivirkningsprofilen. For bionative patienter vægter fagudvalget sikkerheden højere end effekt, da der findes andre behandlingsalternativer, og finder, at tofacitinib derfor ikke bør være første behandlingsvalg.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af tofacitinib til bioerfarne patienter med moderat til svær UC sammenlignet med henholdsvis infliximab og vedolizumab?

Fagudvalget har på baggrund af EMAs ændrede anbefalinger revurderet den kliniske merværdi af tofacitinib til bioerfarne patienter med moderat til svær UC.

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med vedolizumab og **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med infliximab (evidensens kvalitet kan ikke vurderes) hos bioerfarne patienter med moderat til svær UC.

9.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede tre studier vedr. tofacitinib hos bioerfarne patienter, ingen studier vedr. infliximab hos bioerfarne og ét studie vedr. vedolizumab hos bioerfarne. Studiernes karakteristika og populationer er beskrevet i afsnit 9.1.1.

Karakteristika

Studierne, der indgår i analysen af klinisk spørgsmål 2, er beskrevet i afsnit 9.1.1. For tofacitinib omhandler det OCTAVE induction 1 og 2 samt OCTAVE SUSTAIN, og for vedolizumab er det GEMINI 1.

Population

Gennemgangen af baselinekarakteristika for de aktive studiearme i de inkluderede studier er beskrevet i afsnit 9.1.1.

Som tabel 2 i afsnit 9.1.1 viser, er der en vis forskel i andelen af patienter, der sideløbende får medicinsk behandling, blandt andet fordi tofacitinibstudierne ikke tillader, at patienterne får samtidig behandling med immunosuppressiva.

Med ovenstående forskelle fremhævet finder fagudvalget, at der derudover ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Da der ikke foreligger data for bioerfarne patienter, der modtager infliximab, kan sammenligningen af tofacitinib med infliximab ikke foretages. For alle effektmål er kategorien derfor ikkedokumenterbar merværdi. Nedenstående gennemgang af resultater er derfor udelukkende baseret på sammenligninger af tofacitinib med vedolizumab.

Klinisk remission, uge 8 (kritisk)

Klinisk remission er defineret ved en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning-score = 0. Mayo-score er det mest anvendte scoringssystem i kliniske studier til at vurdere sygdomsaktivitet i UC. Mayo-score indeholder en samlet vurdering af følgende fire subscores: afføringsmønster, rektal blødning, endoskopiske fund og en samlet vurdering af sygdomsaktiviteten foretaget af en kliniker. For hvert område

er der fire svarmuligheder (0 til 3 point), og den samlede score går således fra 0 til 12 point, hvor en høj score indikerer værre sværhedsgrad af UC [20].

Som fremhævet i afsnit 8 Databehandling er der forskellige årsager til, at fagudvalget har forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Studiet af vedolizumab definerer ikke klinisk remission som efterspurgt i protokollen, men som en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning subscore ≤ 1 .
- Effektmålet er i GEMINI 1-studiet (vedolizumab) opgjort efter 6 uger og ikke efter 8 uger som efterspurgt i protokollen
- I GEMINI 1-studiet er vurderingen af effektmålet foretaget lokalt (hvad angår den endoskopiske vurdering), mens det i studiet af tofacitinib er foretaget centralt.

På trods af disse forskelle finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever klinisk remission ved uge 8, er klinisk relevant.

Table 10. Vurdering af klinisk merværdi: Klinisk remission, uge 8. Klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering (tofacitinib vs. vedolizumab)
Absolutte forskelle	10 procentpoint		22,8 procentpoint [-6,2;286,7]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,33$	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,11$	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. $< 1,00$	RR = 3,34 [0,37;30,39]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. $< 1,00$	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på 22,8 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Estimatet er dog ikke statistisk signifikant.

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko på 3,34 for tofacitinib sammenlignet med vedolizumab. Effektestimatets nedre grænse for konfidensintervallet er mindre end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

For den samlede population af bionave og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med vedolizumab -1,3 procentpoint [-11,1;25,5] og den relative forskel 0,93 [0,34;2,51]. Usikkerheden i resultaterne gør, at fagudvalget ikke finder anledning til at ændre merværdikategorien for den bioerfarne population.

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med vedolizumab vurderet på effektmålet *klinisk remission, uge 8*.

Steroidfri remission, uge 52 (kritisk)

Steroidfri remission er defineret ved, at patienterne ikke er i steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning-score = 0. Mayo-scoresystemet er beskrevet ovenfor.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever steroidfri remission ved uge 52, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' har ansøger ikke kunnet levere data for effektmålet *steroidfri remission* fordelt på bionative og -erfarne patienter, der fik tofacitinib. I stedet anvendes derfor data for den samlede population til vurderingen. På trods af dette finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Tablet 11. Vurdering af klinisk merværdi: Steroidfri remission, uge 52. Klinisk spørgsmål 2 (bionative og -erfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering (tofacitinib vs. vedolizumab)
Absolutte forskelle	10 procentpoint		3,9 procentpoint [-17,4;58,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR = 1,12 [0,45;2,85]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på 3,9 procentpoint er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

De relative effektforskelle er opgjort som en relativ risiko på 1,12 for tofacitinib sammenlignet med vedolizumab. Effektestimatets nedre grænse af konfidensintervallet er mindre end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med vedolizumab vurderet på effektmålet *steroidfri remission, uge 52*.

Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Fagudvalget finder, at andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser, er særligt relevant for vurderingen, da tofacitinib er et nyt lægemiddel med en ny virkningsmekanisme.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' har ansøger har ikke kunnet levere publicerede data for effektmålet fordelt på bionative og -erfarne patienter, der fik tofacitinib. I stedet vil fagudvalget vurdere effektmålet for den samlede population. På trods af dette finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser. Klinisk spørgsmål 2 (bionaive og -erfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering (tofacitinib vs. vedolizumab)
Absolutte forskelle	5 procentpoint		4,0 [-4,0;27,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	RR = 1,49 [0,51; 4,36]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på 4,0 procentpoint er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko på 1,49 for tofacitinib sammenlignet med vedolizumab. Begge effektestimaters øvre grænse af konfidensintervallet er større end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib har ingen klinisk merværdi sammenlignet med vedolizumab for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Kvalitativ gennemgang – revurdering af effektmål på baggrund af ændret anbefaling fra EMA

Se afsnit 9.1.2 for en kvalitativ gennemgang af tofacitinibs og vedolizumabs bivirkningsprofiler.

Fagudvalget vurderer, som for bionaive patienter, at tofacitinib har negativ klinisk merværdi sammenlignet med vedolizumab, grundet usikkerheden omkring tofacitinibs bivirkningsprofil.

Samlet vurdering

Samlet vurderer fagudvalget, at tofacitinib har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med vedolizumab, grundet usikkerhed omkring bivirkningsprofilen.

Mukosal heling, uge 8 (vigtig)

Mukosal heling er defineret ved en endoskopisk subscore ≤ 1 (subscoren indgår i den samlede Mayo-score). Subscoren afspejler slimhindeudseendet ved en endoskopi, og scoren går fra 0-4, hvor en høj score indikerer værre sværhedsgrad af slimhindens udseende [20]. Mukosal heling er et vigtigt klinisk behandlingsmål, da det er prædiktør for behandlingseffekt og en prognostisk markør for langtidseffekt af behandlingen. Fagudvalget finder, at tidlig mukosal heling er vigtigt for patienterne.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever steroidfri remission ved uge 8, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' er der forskellige årsager til, at fagudvalget har visse forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Effektmålet *mukosal heling* er i GEMINI 1-studiet opgjort efter 6 uger og ikke efter 8 uger som efterspurgt i protokollen.

- I GEMINI 1-studiet er vurderingen af effektmålet foretaget lokalt, mens det i studiet af tofacitinib er foretaget centralt.

På trods af disse forskelle finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Mukosal heling, uge 8. Klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering (tofacitinib vs. vedolizumab)
Absolutte forskelle	10 procentpoint		46,3 procentpoint [0,6;159,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR = 2,52 [1,02;6,23]
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på 46,3 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko på 2,52 for tofacitinib sammenlignet med vedolizumab. Effektestimatets nedre grænse for konfidensintervallet er større end 1,0, men ikke større end 1,11 og indikerer dermed lille merværdi.

Fagudvalget bemærker, at en større andel af de patienter, der får vedolizumab i GEMINI-studiet, opnår mukosal heling ved uge 8, sammenlignet med andelen af patienter, som opnår effektmålet i OCTAVE-studierne (se bilag 1). Der er dog samtidig stor forskel på, hvor mange patienter i placeboarmene der opnår effektmålet (20,6 % i GEMINI-studiet og 6 % i OCTAVE-studierne). Som beskrevet i afsnit 8 Databehandling, kan dette medføre, at sammenligningerne er behæftet med særlig usikkerhed. Den lave placeboeffekt i tofacitinibstudierne påvirker den indirekte sammenligning i retning af en merværdi for tofacitinib, på trods af at en mindre andel af patienterne i tofacitinibstudierne sammenlignet med GEMINI-studiet opnår mukosal heling ved uge 8.

For den samlede population af bionave og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med vedolizumab 13,2 procentpoint [-6,6;45,4] og den relative forskel er 1,32 [0,83;2,11]. Resultaterne giver dog ikke fagudvalget anledning til at ændre merværdikategorien for den bioerfarne population.

Baseret på den store forskel i placeboeffekt mellem studierne vurderer fagudvalget, at studierne ikke kan sammenlignes, hvad angår dette effektmål. Dermed har tofacitinib **ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med vedolizumab vurderet på effektmålet *mukosal heling, uge 8*.

Mukosal heling, uge 52 (vigtig)

Mukosal heling er defineret ovenfor. Fagudvalget finder, at langtidseffekten af behandlingen er betydningsfuldt for patienterne.

Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever steroidfri remission ved uge 52, er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 Databehandling er vurderingen af effektmålet foretaget lokalt i studiet af vedolizumab, mens det i studiet af tofacitinib er foretaget centralt. På trods af denne forskel finder fagudvalget, at de sammenlignende analyser kan benyttes.

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: Mukosal heling, uge 52. Klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering (tofacitinib vs. vedolizumab)
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-23,5 procentpoint [-36,9;26,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR = 0,44 [0,12;1,63]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel på -23,5 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel for en negativ merværdi, i vedolizumabs favør.

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko på 0,44 for tofacitinib sammenlignet med vedolizumab. Effektestimatets nedre grænse for konfidensintervallet er ikke større end 1,0 og indikerer dermed ingen merværdi.

For den samlede population af bionave og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med vedolizumab 4,5 procentpoint [-20,4;49,4], og den relative forskel er 1,09 [0,61;1,96]. Resultaterne for den samlede population peger dermed i den modsatte retning af resultaterne for de bioerfarne alene og viser ingen merværdi.

Usikkerheden i resultaterne for den bioerfarne population og resultaterne for den samlede population gør, at fagudvalget samlet vurderer, at tofacitinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med vedolizumab vurderet på effektmålet *mukosal heling, uge 52*.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (vigtig)

IBDQ er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme [20,25]. Spørgeskemaet består af 32 spørgsmål fordelt på fire dimensioner: afføringssymptomer, emotionel sundhed, systemiske symptomer og social funktion. Skalaen går fra 32 til 224, hvor en højere værdi indikerer bedre livskvalitet.

Fagudvalget har vurderet, at en gennemsnitlig ændring fra baseline på 16 point eller mere er klinisk relevant.

Som fremhævet i afsnit 8 'Databehandling' er der forskellige årsager til, at fagudvalget har visse forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Data vedr. tofacitinib er opsamlet ved uge 8 og sammenlignes med data efter ca. 1 års opfølgningstid vedr. vedolizumab.

Fagudvalget mener derfor, at resultaterne vedr. IBDQ skal tolkes meget varsomt.

Tabel 15. Vurdering af klinisk merværdi: IBDQ. Klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter).

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering (tofacitinib vs. vedolizumab)
Absolutte forskelle	Gennemsnitlig ændring fra baseline på 16 point eller mere	7,6 point [-10,1;25,3]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De absolutte effektforskelle på 7,6 point på IBDQ-skalaen er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Derudover er estimeret behæftet med stor usikkerhed.

For den samlede population af bionative og -erfarne patienter er den absolutte forskel for sammenligningen med infliximab 2,5 point [-5,2; 10,2]. Sammenlignet med vedolizumab er den absolutte forskel -1,5 point [-11,9; 9,0].

Grundet fagudvalgets forbehold for data, der er af ringe kvalitet, og at estimerne er behæftet med stor usikkerhed, vurderer fagudvalget, at merværdien for dette effektmål er **ikkedokumenterbar**.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Tofacitinib sammenlignet med vedolizumab

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter), hvor tofacitinib er sammenlignet med vedolizumab, er samlet set vurderet at være **meget lav**, da evidensens kvalitet for det laveste vurderede kritiske effektmål er **meget lav**.

Indledningsvist blev lægemidternes direkte sammenligninger med placebo vurderet. Overordnet var alle studier af høj kvalitet, og der blev ikke nedgraderet for risiko for bias (se bilag 2). Der er nedgraderet for "inconsistency" og "imprecision" for flere af effektmålene.

Derudover er der for alle effektmål nedgraderet for "indirectness", da alle sammenligninger mellem tofacitinib og vedolizumab er indirekte. Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Tofacitinib sammenlignet med infliximab

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter), hvor tofacitinib er sammenlignet med infliximab, **kan ikke vurderes**, da der ikke foreligger evidens for sammenligningen.

9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter)

Fagudvalget vurderer, at tofacitinib giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidenskvalitet) og **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med infliximab (evidensens kvalitet kan ikke vurderes) hos bioerfarne patienter med moderat til svær UC.

Den samlede kategorisering af sammenligningen af tofacitinib med vedolizumab er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som kan ses i afsnit 9.2.1, og som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 16. Samlet vurdering af klinisk merværdi. Klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter).

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Klinisk remission, uge 8	Kritisk	Ingen	Meget lav
Steroidfri remission, uge 52	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	Negativ	Meget lav
Mukosal heling, uge 8	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Mukosal heling, uge 52	Vigtig	Ingen	Lav
IBDQ	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Samlet		Ingen	Meget lav

Fagudvalget lægger i den samlede vurdering særligt vægt på, at der for de to kritiske effektmål, *klinisk remission uge 8* og *steroidfri remission uge 52*, ikke er vist en klinisk merværdi for tofacitinib sammenlignet med vedolizumab. Hvad angår effekt vurderes tofacitinib derfor at være sammenlignelig med vedolizumab. På baggrund af EMAs opdaterede anbefalinger vedr. brugen af tofacitinib vurderer fagudvalget, at det kritiske effektmål *alvorlige uønskede hændelser* giver negativ klinisk merværdi, grundet usikkerhed omkring bivirkningsprofilen. Da colitis ulcerosa er en kronisk sygdom, vægter fagudvalget dog effekten af tofacitinib højt for bioerfarne patienter, da det for denne patientgruppe er vigtigt, at der findes behandlingsalternativer.

Grundet de manglende data er den samlede vurdering, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for tofacitinib sammenlignet med infliximab.

10 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme vurderer, at tofacitinib giver:

- **negativ klinisk merværdi** hos bionaive patienter med moderat til svær UC sammenlignet med infliximab og vedolizumab (meget lav evidenskvalitet)
- **ingen klinisk merværdi** hos bioerfarne patienter med moderat til svær UC sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidenskvalitet) hos bioerfarne patienter og **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med infliximab (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

Fagudvalget har i vurderingen af den samlede kliniske merværdi fortrinsvist lagt vægt på de tre kritiske effektmål (*klinisk remission uge 8*, *steroidfri remission uge 52* og *alvorlige uønskede hændelser*). For klinisk spørgsmål 1, behandling af bionaive patienter, har fagudvalget særligt lagt vægt på, at det kritiske effektmål *alvorlige uønskede hændelser* har vist negativ klinisk merværdi for tofacitinib sammenlignet med infliximab og vedolizumab, grundet usikkerhed omkring bivirkningsprofilen. For klinisk spørgsmål 2, behandling af bioerfarne patienter, har fagudvalget særligt lagt vægt på, at de kritiske effektmål *klinisk remission uge 8* og *steroidfri remission uge 52* har vist ingen klinisk merværdi for tofacitinib sammenlignet med vedolizumab.

11 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet finder, at tofacitinib giver:

- **negativ klinisk merværdi** hos bionaive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa sammenlignet med infliximab og vedolizumab (meget lav evidenskvalitet)

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidens kvalitet) og **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med infliximab (evidensens kvalitet kan ikke vurderes) hos bioerfarne patienter med moderat til svær UC.

12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning vedrørende dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, inklusiv behandling af moderat til svær aktiv UC. Fagudvalget vurderer, at tofacitinib ikke bør ligestilles med de nuværende førstelinjebehandlinger (infliximab, vedolizumab og golimumab) men kan anvendes efter mindst to forskellige behandlingsprincipper har været afprøvet.

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for UC. Her vil fagudvalget revurdere tofacitinib i relation til de øvrige lægemidler med indikationen moderat til svær aktiv UC.

13 Referencer

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70.
2. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-Lassen I. Behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom med biologiske lægemidler Forfattere og korrespondance. 2013;1–12. Tilgængelig fra: http://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/guideline_biologiskbeh.pdf
3. Mertz B, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Ascanius B, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995–2011) and Crohn’s disease (1995–2012) — Based on nationwide Danish registry data. *J Crohn’s Colitis*. 2014;(May):1274–80.
4. Lophaven SN, Lyng E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):961–72.
5. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2016.
6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [internet]. 1997 [citeret 17. januar 2018];50(6):683–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
7. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–36.
8. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis* [internet]. 2018;12(2):145–56. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29028981>
9. Feagan BG, Rutgeers P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699–710.
10. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis , Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:229–39.
11. Feagan BG, Patel H, Colombel J-F, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264–75.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* [internet]. 2005;353(23):2462–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339095>
13. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):794–802.
14. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [internet]. 2014;146:392-400.e3. Tilgængelig fra:

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>

15. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis — results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):241–51.
16. Jiang X, Cui H, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. 2015;49(7):582–8.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Entyvio : EPAR - Product Information. 2019.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Xeljanz : EPAR - Product Information. 2018.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Remicade : EPAR - Product Information. 2018.
20. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(18):1723–36. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606910>
21. European Medicines Agency EMA. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis>
22. European Medicines Agency. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. 2019.
23. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - as approved by the CHMP on 14 November 2019, pending endorsement by the European Commission. 2019.
24. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(10):1068–76.
25. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohn’s Colitis*. 2015;9(3):284–92.

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

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

Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Jan Fallingborg Ledende overlæge	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med.	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell Professor, overlæge	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck Overlæge, dr.med., lektor	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen Ledende overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Cand.pharm., farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Charlotte Nielsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anders Pærregaard Overlæge, dr.med.	Inviteret af formanden
Lilli Lundby* Overlæge, ph.d.	Inviteret af formanden
Niels Qvist* Professor, overlæge, ph.d.	Inviteret af formanden

*Har ikke deltaget i fagudvalgets arbejde vedr. denne vurdering.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Mette Hollensted (projektdeltager indtil 29. januar 2020, herefter projekt- og metodeansvarlig) Susanne Thiesen Gren (projekt- og metodeansvarlig t.o.m. 29. januar 2020) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius S. Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	1. juli 2019	Ansøger har gjort opmærksom på en skriftlig fejl, som er blevet tilrettet. Det drejede sig om ordet 'værdi' på s. 19, 26 og 27, der nu er ændret til 'merværdi'.
2.0	19. februar 2020	Medicinrådet har revurderet den kliniske merværdi af tofacitinib på baggrund af nye sikkerhedsdata og anbefalinger vedr. brug af tofacitinib offentliggjort af EMA i november 2019. Kategoriseringen af den kliniske merværdi for bionaiive patienter er ændret fra ingen klinisk merværdi til negativ klinisk merværdi (afsnit 2, 9.1). Der er foretaget ændringer i teksten i afsnit 9.1.2 og 9.2.2 under effektmålet alvorlige uønskede hændelser kvalitativ gennemgang og i afsnittene 9.1.4, 9.2, 9.2.4, 10, 11 og 12.

16 Bilag 1: Resultater ved Buchers metode

Klinisk spørgsmål 1: Tofacitinib vs. infliximab (bionactive)

Effektmål	Intervention: Tofacitinib vs. placebo	Komparator: Infliximab vs. placebo	Relativ forskel v. Buchers metode	Absolut forskel v. Buchers metode
Klinisk remission, uge 8	Absolut: 23,7 % vs. 12,5 % RR = 1,85 [1,08;3,16]	Absolut: 36,4 % vs. 10,3 % RR = 3,73 [1,68;8,31]	RR = 0,50 [0,19;1,30]	-18,3 procentpoint [-29,5;10,9]
Steroidfri remission, uge 52	Absolut: 27,7 % vs. 10,9 % RR = 2,55 [1,34;4,83]	Absolut: 22,3 % vs. 6,5 % RR = 3,37 [1,66;6,86]	RR = 0,76 [0,29; 1,96]	-5,5 [-15,8; 21,5]
Alvorlige uønskede hændelser	Absolut: 5,1 % vs. 6,6 % RR = 0,77 [0,35;1,71]	Absolut: 16,1 % vs. 22,5 % RR = 0,72 [0,48;1,07]	RR = 1,07 [0,44; 2,62]	1,1 [-9,1; 26,0]
Mukosal heling, uge 8	Absolut: 38,1 % vs. 23,1 % RR = 1,64 [1,13;2,37]	Absolut: 61,2 % vs. 32,4 % RR = 1,89 [1,53;2,32]	RR = 0,87 [0,57;1,33]	-8,1 procentpoint [-26,5;20,0]
Mukosal heling, uge 52	Absolut: 40,9 % vs. 12,4 % RR = 3,31 [1,81;6,05]	Absolut: 45,9 % vs. 24,2 % RR = 1,92 [1,20;3,09]	RR = 1,72 [0,80;3,71]	33,1 procentpoint [-9,2;124,3]

Klinisk spørgsmål 1: Tofacitinib vs. vedolizumab (bionative)

Effekt mål	Intervention: Tofacitinib vs. placebo	Komparator: Vedolizumab vs. placebo	Relativ forskel v. Buchers metode	Absolut forskel v. Buchers metode
Klinisk remission, uge 8	Absolut: 23,7 % vs. 12,5 % RR = 1,85 [1,08;3,16]	Absolut: 23,1 % vs. 6,6 % RR = 3,51 [1,42;8,66]	RR = 0,53 [0,18;1,51]	-10,9 procentpoint [-18,8;11,7]
Steroidfri remission, uge 52	Absolut: 27,7 % vs. 10,9 % RR = 2,55 [1,34;4,83]	Absolut: 31,4 % vs. 13,9 % RR = 2,26 [1,16;4,43]	RR = 1,12 [0,45; 2,85]	3,9 [-17,4; 58,0]
Alvorlige uønskede hændelser	Absolut: 5,1 % vs. 6,6 % RR = 0,77 [0,35;1,71]	Absolut: 8,2 % vs. 15,9 % RR = 0,52 [0,25;1,06]	RR = 1,49 [0,51; 4,36]	4,0 [-4,0;27,6]
Mukosal heling, uge 8	Absolut: 38,1 % vs. 23,1 % RR = 1,64 [1,13;2,37]	Absolut: 49,2 % vs. 25,0 % RR = 1,97 [1,29;3,02]	RR = 0,83 [0,47;1,47]	-8,2 procentpoint [-25,9;22,9]
Mukosal heling, uge 52	Absolut: 40,9 % vs. 12,4 % RR = 3,31 [1,81;6,05]	Absolut: 59,7 % vs. 24,1 % RR = 2,39 [1,55;3,68]	RR = 1,38 [0,66;2,91]	22,9 procentpoint [-20,4;114,2]

Klinisk spørgsmål 2: Tofacitinib vs. vedolizumab (bioerfarne)

Effekt mål	Intervention: Tofacitinib vs. placebo	Komparator: Vedolizumab vs. placebo	Relativ forskel v. Buchers metode	Absolut forskel v. Buchers metode
Klinisk remission, uge 8	Absolut: 12,3 % vs. 0,8 % RR = 10,25 [2,05;51,19]	Absolut: 9,8 % vs. 3,2 % RR = 3,07 [0,68;13,97]	RR = 3,34 [0,37;30,39]	22,8 procentpoint [-6,2;286,7]
Steroidfri remission, uge 52	Absolut: 27,7 % vs. 10,9 % RR = 2,55 [1,34;4,83]	Absolut: 31,4 % vs. 13,9 % RR = 2,26 [1,16;4,43]	RR = 1,12 [0,45;2,85]	3,9 procentpoint [-17,4;58,0]
Alvorlige uønskede hændelser	Absolut: 5,1 % vs. 6,6 % RR = 0,77 [0,35;1,71]	Absolut: 8,2 % vs. 15,9 % RR = 0,52 [0,25;1,06]	RR = 1,49 [0,51; 4,36]	4,0 [-4,0;27,6]
Mukosal heling, uge 8	Absolut: 23,0 % vs. 6,2 % RR = 3,72 [1,86;7,42]	Absolut: 30,5 % vs. 20,6 % RR = 1,48 [0,82;2,65]	RR = 2,52 [1,02;6,23]	46,3 procentpoint [0,6;159,4]
Mukosal heling, uge 52	Absolut: 30,1 % vs. 12,9 % RR = 2,33 [1,23;4,42]	Absolut: 41,9 % vs. 7,9 % RR = 5,30 [1,69;16,61]	RR = 0,44 [0,12;1,63]	-23,5 procentpoint [-36,9;26,2]

17 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Tofacitinib, [NCT01465763](#) (OCTAVE Induction 1)

([Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis](#), Sandbord et al., 2017)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Unclear	<p>Patients were randomly assigned in a 4:1 ratio to receive induction therapy of 10 mg tofacitinib twice daily or placebo for 8 weeks.</p> <p>The original study protocol included also a group that received 15 mg tofacitinib twice daily, but the sponsor decided to discontinue further exploration of this dose, even though 38 patients were already randomized to this treatment. The decision was supposedly based on feedback received from regulatory authorities. The random sequence allocation is therefore judged as having a moderate risk of bias.</p>
Allocation concealment	Unclear	Randomization was performed centrally with the use of a telerandomization system and was stratified in the OCTAVE Induction 1 trial according to previous treatment with TNF antagonists, glucocorticoid use at baseline, and geographic region. The details of blinding are not provided, and therefore the risk of bias is unclear.
Deviations from intended interventions	Unclear	The already mentioned discontinuation of one group (those randomized to 15 mg tofacitinib) poses a moderate risk of bias as it is a major deviation from the intended intervention.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		

Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	The patients that were randomized to treatment by 15 mg tofacitinib (i.e. those that were discontinued) were not included both in the efficacy and the safety analyses and were analyzed separately. Therefore, the risk of bias is judged as moderate.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All prespecified outcomes are reported. Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Unclear	Overall risk of bias is in OCTAVE 1 judged as unclear. This is due to the unclear risk of bias regarding the random sequence generation, deviations from intended interventions and attrition bias, and unclear risk of bias regarding the performance bias and detection bias. The main issues were the treatment arm that was discontinued after randomization, and the unclear details of blinding.

Tofacitinib, [NCT01458951](#) (OCTAVE Induction 2)

([Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis](#), Sandbord et al., 2017)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Unclear	<p>Patients were randomly assigned in a 4:1 ratio to receive induction therapy of 10 mg tofacitinib twice daily or placebo for 8 weeks.</p> <p>The original study protocol included also a group that received 15 mg tofacitinib twice daily, but the sponsor decided to discontinue further exploration of this dose, even though 18 patients were already randomized to this treatment. The decision was supposedly based on feedback received from regulatory authorities. The random sequence allocation is therefore judged as having a moderate risk of bias.</p>

Allocation concealment	Unclear	Randomization was performed centrally with the use of a telerrandomization system and was stratified in the OCTAVE Induction 2 trial according to previous treatment with TNF antagonists, glucocorticoid use at baseline, and geographic region. The details of blinding are not provided, and therefore the risk of bias is unclear.
Deviations from intended interventions	Unclear	The already mentioned discontinuation of one group (those randomized to 15 mg tofacitinib) poses a moderate risk of bias as it is a major deviation from the intended intervention.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	The patients that were randomized to treatment by 15 mg tofacitinib (i.e. those that were discontinued) were not included both in the efficacy and the safety analyses and were analyzed separately. Therefore, the risk of bias is judged as moderate.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All prespecified outcomes are reported. Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Unclear	Overall risk of bias is in OCTAVE 2 judged as unclear. This is due to the unclear risk of bias regarding the random sequence generation, deviations from intended interventions and attrition bias, and unclear risk of bias regarding the performance bias and detection bias. The main issues were the treatment arm that was discontinued after randomization, and the unclear details of blinding.

Tofacitinib, [NCT01458574](#) (OCTAVE Sustain)

([Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis](#), Sandbord et al., 2017)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients who entered the OCTAVE Sustain trial were randomly assigned again (after OCTAVE 1/2), in a 1:1:1 ratio, to receive maintenance therapy with tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily, tofacitinib at a dose of 10 mg twice daily, or placebo for 52 weeks.
Allocation concealment	Unclear	Randomization was performed centrally with the use of a telerrandomization system and was stratified in the OCTAVE Sustain trial according to induction-trial group assignment and remission status at maintenance-trial entry. The details of blinding are not provided, and therefore the risk of bias is unclear.
Deviations from intended interventions	Low	No concerns.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.

Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The efficacy analyses were based on data from all patients who underwent randomization. The safety analyses were based on data from all patients who underwent randomization and received at least one dose of the assigned treatment. No concerns of bias.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Even though the study protocol defined 26 study outcomes, all were reported and therefore nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Unclear	Overall risk of bias is judged unclear. This is primarily due to the unclear details of the blinding, which could have caused biased concealment of allocation and subsequently performance and detection bias.

Vedolizumab, [NCT00783718](#) (GEMINI 1)

([Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis](#), Feagan et al., 2013)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	High	For the induction therapy, the risk of bias regarding the random sequence generation is judged as high. That is due to the cohort 2 enrolling (without randomization) to open-label to receive the same active treatment as the patients in cohort 1 (which were randomized and double-blinded). For the maintenance therapy, the risk of bias is also judged as high. That is because only patients from the induction part who had a clinical response to vedolizumab at week 6 of the induction therapy, were randomly assigned in this part. Those, that did not have a response, continued receiving vedolizumab 300 mg; and those, that were receiving placebo before, continued with that.
Allocation concealment	Unclear	Randomization was performed centrally with the use of computer-generated randomization schedules. However, the risk of bias is judged as moderate as some of the patients were treated open-label.
Deviations from intended interventions	High	In 15/211 medical centers was enrollment discontinued due to various reasons, e.g. “inadequate source documentation” or “concerns about protocol compliance potentially impacting patient safety” (13 of them in India), even though at several sites was “personnel extensively retrained and demonstrated an ability to comply with all procedures”. Therefore, the risk of bias is judged as high.

Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are only provided in the maintenance part, and only for a group of patients by administering them placebo every other visit to preserve blinding. Therefore, the risk of bias is impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	For patients who withdrew prematurely, the last observation was carried forward. Otherwise no concern.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All predefined study outcomes were reported and therefore nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	High	The overall risk of bias is judged to be high. This is primarily due to non-randomized and open-label patients; and due to the discontinuation of several centers after randomization.

Infliximab, [NCT00036439](#) (ACT 1)

([Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis](#), Rutgeerts et al., 2005)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive intravenous infusions of infliximab at a dose of 5 mg or 10 mg / kg body weight or placebo at weeks 0, 2, and 6 and then every eight weeks through week 46. Patients were followed through week 54. The risk of bias is considered low.
Allocation concealment	Unclear	The study used central randomization with a dynamic treatment allocation stratified according to the investigational site and whether patients had ulcerative colitis that was refractory to corticosteroid therapy. The details of blinding are not provided, and therefore the risk of bias is unclear.
Deviations from intended interventions	Low	No concerns.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.

Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	<p>The efficacy and safety populations consist of all 364 patients who underwent randomization, all of whom received at least one dose of study medication.</p> <p>However, patients who took prohibited medication because of lack of efficacy or loss of response to the study medication, who discontinued the study medication because of lack of efficacy, or who underwent a colectomy or ostomy were not considered to have had a clinical response, to be in clinical remission, or to have had mucosal healing from the time of the event onward, regardless of their Mayo score. In addition, patients with insufficient data for the assessment of a response were not considered to have had a clinical response, to be in clinical remission, or to have had mucosal healing at that visit.</p> <p>Moreover, according to the article, 46% of the patients discontinued the study infusions and 37% did not complete the study.</p> <p>Due to all these reasons, the risk of bias is judged as moderate.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov .
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Unclear	Overall risk of bias is judged unclear. This is primarily due to the unclear details of the blinding, which could have caused biased concealment of allocation and subsequently performance and detection bias; and due to the unclear risk of attrition bias, caused by a proportion of patients not considered in analyses.

Infliximab, [NCT00096655](#) (ACT 2)

([Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis](#), Rutgeerts et al., 2005)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive intravenous infusions of infliximab at a dose of 5 mg or 10 mg / kg body weight or placebo at weeks 0, 2, and 6 and then every eight weeks through week 22. Patients were followed through week 30. The risk of bias is considered low.
Allocation concealment	Unclear	The study used central randomization with a dynamic treatment allocation stratified according to the investigational site and whether patients had ulcerative colitis that was refractory to corticosteroid therapy. The details of blinding are not provided, and therefore the risk of bias is unclear.
Deviations from intended interventions	Low	No concerns.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	The efficacy and safety populations consist of all 364 patients who underwent randomization, all of whom received at least one dose of study medication.

		<p>However, patients who took prohibited medication because of lack of efficacy or loss of response to the study medication, who discontinued the study medication because of lack of efficacy, or who underwent a colectomy or ostomy were not considered to have had a clinical response, to be in clinical remission, or to have had mucosal healing from the time of the event onward, regardless of their Mayo score. In addition, patients with insufficient data for the assessment of a response were not considered to have had a clinical response, to be in clinical remission, or to have had mucosal healing at that visit.</p> <p>Moreover, according to the article, 29% of the patients discontinued study infusions, and 27% did not complete the study.</p> <p>Due to all these reasons, the risk of bias is judged as moderate.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Unclear	Overall risk of bias is judged unclear. This is primarily due to the unclear details of the blinding, which could have caused biased concealment of allocation and subsequently performance and detection bias; and due to the unclear risk of attrition bias, caused by a proportion of patients not considered in analyses.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib

Klinisk spørgsmål 1 (bionaive patienter)

Tofacitinib compared to placebo for UC (bionaive)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk remission, uge 8												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	128/417 (30,7 %)	14/104 (1,5 %)	RR 2,45 (0,93 to 6,44)	195 more per 1.000 (from 9 fewer to 732 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Steroidfri remission, uge 52												
1	randomised trials	not serious	serious ^c	serious ^d	not serious	none	33/101 (32,7 %)	14/101 (13,9 %)	RR 2,36 (1,35 to 4,13)	189 more per 1.000 (from 49 more to 434 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Alvorlige uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious ^c	serious ^d	serious ^b	none	10/198 (5,1 %)	13/198 (6,6%)	RR 0,77 (0,35 to 1,71)	15 fewer per 1.000 (from 43 fewer to 47 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Mukosal heling, uge 8												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	199/417 (47,7 %)	30/104 (28,8 %)	RR 1,69 (1,01 to 2,80)	199 more per 1.000 (from 3 more to 519 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Mukosal heling, uge 52												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^c	not serious	not serious	none	47/93 (50,5 %)	12/89 (13,5 %)	RR 3,75 (2,13 to 6,58)	371 more per 1.000 (from 152 more to 752 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet, IBDQ												
1	randomised trials	not serious	serious ^c	serious ^d	not serious	none	Absolut effektforskel (gennemsnitlig ændring fra baseline). INDUCTION 1: 19,7 (13,3-26,2) INDUCTION 2: 19,6 (12,7-26,5)			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

- Heterogeniteten i metaanalysen er høj ($I^2 > 50\%$).
- Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.
- Der var kun ét studie til vurdering af dette effektmål.
- Der er ikke publicerede data på subpopulationen af bionave patienter. Dermed er vurderingen foretaget på baggrund af den samlede studiepopulation.

Question: Infliximab compared to placebo for UC (bionaive)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk remission, uge 8												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	88/242 (36,4 %)	25/244 (10,2 %)	RR 3,73 (1,68 to 8,31)	280 more per 1.000 (from 70 more to 749 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Steroidfri remission, uge 52												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	29/130 (22,3 %)	9/139 (6,5 %)	RR 3,37 (1,66 to 6,86)	153 more per 1.000 (from 43 more to 379 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Alvorlige uønskede hændelser												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	39/242 (16,1 %)	55/244 (22,5 %)	RR 0,72 (0,48 to 1,07)	63 fewer per 1.000 (from 117 fewer to 16 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mukosal heling, uge 8												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	148/242 (61,2 %)	79/244 (32,4 %)	RR 1,89 (1,53 to 2,32)	288 more per 1.000 (from 172 more to 427 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mukosal heling, uge 52												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Infliximab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	111/242 (45,9 %)	59/244 (24,2 %)	RR 1,92 (1,20 to 3,09)	222 more per 1.000 (from 48 more to 505 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet, IBDQ												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	Absolut effektforskel (gennemsnitlig ændring fra baseline). 17,13 (11,06; 23,19)			⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

a. Heterogeniteten i metaanalysen er høj (I² > 50 %).

b. ACT 1-studiet har en opfølgningstid på 54 uger, mens ACT 2-studiet har en opfølgningstid på 30 uger.

c. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.

Question: Vedolizumab compared to placebo for UC (bionaive)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk remission, uge 8												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	30/130 (23,1 %)	5/76 (6,6 %)	RR 3,51 (1,42 to 8,66)	165 more per 1.000 (from 28 more to 504 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Steroidfri remission, uge 52												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	14/39 (35,9 %)	8/43 (18,6 %)	RR 1,93 (0,91 to 4,10)	173 more per 1.000 (from 17 fewer to 577 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige uønskede hændelser												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^d	serious ^c	none	28/309 (9,1 %)	12/76 (15,8 %)	RR 0,570 (0,310 to 1,075)	68 fewer per 1.000 (from 109 fewer to 12 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Mukosal healing, uge 8												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	64/130 (49,2 %)	19/76 (25,0 %)	RR 1,97 (1,29 to 3,02)	243 more per 1.000 (from 73 more to 505 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Mukosal healing, uge 52												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	43/72 (59,7 %)	19/76 (25,0 %)	RR 2,39 (1,55 to 3,68)	348 more per 1.000 (from 138 more to 670 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Livskvalitet, IBDQ												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	Absolut effektforskel (gennemsnitlig ændring fra baseline). 25,9 (14,6-37,3).		⊕⊕⊕○ MODERATE		IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

- a. Der var kun ét studie til vurdering af dette effektmål.
- b. GEMINI-studiet havde kun 6 ugers opfølgningstid, der var bedt om 8 ugers opfølgning.
- c. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.
- d. Populationen indeholder både bionave og bioerfarne, samt andre doseringer end den efterspurgte.

Klinisk spørgsmål 2 (bioerfarne patienter)

Question: Tofacitinib compared to placebo for UC (bioerfarne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk remission, uge 8												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	80/488 (16,4 %)	6/130 (4,6 %)	RR 3,51 (1,56 to 7,86)	116 more per 1.000 (from 26 more to 317 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Steroidfri remission, uge 52												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	33/101 (32,7 %)	14/101 (13,9 %)	RR 2,36 (1,35 to 4,13)	189 more per 1.000 (from 49 more to 434 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Alvorlige uønskede hændelser												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	10/198 (5,1 %)	13/198 (6,6 %)	RR 0,77 (0,35 to 1,71)	15 fewer per 1.000 (from 43 fewer to 47 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Mukosal heling, uge 8												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	159/488 (32,6 %)	15/130 (11,5 %)	RR 2,78 (1,70 to 4,56)	205 more per 1.000 (from 81 more to 411 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mukosal heling, uge 52												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	32/83 (38,6 %)	12/85 (14,1 %)	RR 2,73 (1,51 to 4,93)	244 more per 1.000 (from 72 more to 555 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Livskvalitet, IBDQ												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	Absolut effektforskel (gennemsnitlig ændring fra baseline). INDUCTION 1: 19,7 (13,3-26,2) INDUCTION 2: 19,6 (12,7-26,5)		⊕⊕○○ LOW		IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

a. Der var kun ét studie til vurdering af dette effektmål.

b. Der er ikke publicerede data på subpopulationen af bionave patienter. Dermed er vurderingen foretaget på baggrund af den samlede studiepopulation.

c. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.

Question: Vedolizumab compared to placebo for UC (bioerfarne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk remission, uge 8												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	8/82 (9,8 %)	2/63 (3,2 %)	RR 3.07 (0.68 to 13.97)	66 more per 1.000 (from 10 fewer to 412 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Steroidfri remission, uge 52												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	6/26 (23,1 %)	1/23 (4,3 %)	RR 5,31 (0,69 to 40,87)	187 more per 1.000 (from 13 fewer to 1.000 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige uønskede hændelser												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	44/266 (16,5 %)	7/63 (11,1 %)	RR 1,49 (0,70 to 3,15)	54 more per 1.000 (from 33 fewer to 239 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mukosal healing, uge 8												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	25/82 (30,5 %)	13/63 (20,6 %)	RR 1,48 (0,82 to 2,65)	99 more per 1.000 (from 37 fewer to 340 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Mukosal healing, uge 52												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	18/43 (41,9 %)	3/38 (7,9 %)	RR 5,30 (1,69 to 16,61)	339 more per 1.000 (from 54 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet, IBDQ												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	Absolut effektforskel (gennemsnitlig ændring fra baseline). 14,1 (-2,5-30,7).				⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

- a. Der var kun ét studie til vurdering af dette effektmål.
- b. GEMINI studiet havde kun 6 ugers opfølgningstid, der var bedt om 8 ugers opfølgning.
- c. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.
- d. Konfidensintervallet for den absolutte effektforskel inkluderer 0.