

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

# Beh



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

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

### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 28. april 2021

**Dokumentnummer** 113615

**Versionsnummer** 1.0

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021



# Medicinrådets behandlings- vejledning

vedrørende biologiske og syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom

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

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

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

Lægemiddel	
Anvend til mindst 70 % af populationen*	Adalimumab Induktionsdosis: S.c 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
	Infliximab Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Ustekinumab Induktionsdosis: Uge 0: I.v. 260 mg ( $\leq 55$ kg); 390 mg ( $> 55 - \leq 85$ kg); 520 mg ( $> 85$ kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge.
	Vedolizumab (i.v.) Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg hver 8. uge.
	Vedolizumab (s.c.) Induktionsbehandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. I.v.: intravenøs; s.c.: subkutan.



Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle for BMSL-naive patienter. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalg til behandling af Crohns sygdom.

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

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

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

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

Lægemiddel	
Anvend til mindst 70 % af populationen*	Adalimumab Induktionsdosis: S.c 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
	Infliximab Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Ustekinumab Induktionsdosis: Uge 0: I.v. 260 mg ( $\leq 55$ kg); 390 mg ( $> 55 - \leq 85$ kg); 520 mg ( $> 85$ kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge.
	Vedolizumab (i.v.) Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg hver 8. uge.
	Vedolizumab (s.c.) Induktionsbehandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. I.v.: intravenøs; s.c.: subkutan.

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle for BMSL-erfarne patienter. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalg til behandling af Crohns sygdom.



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

Den kommende lægemiddelrekommandation vil kun være gældende for nye patienter. Patienter, der allerede er i behandling, skal ikke skifte behandling.

## Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge vedrørende lægemidler til Crohns sygdom.

### Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge vedrørende klinisk spørgsmål 1

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

#### ***Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne***

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

- Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8<sup>1</sup>)
- Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52<sup>2</sup>)
- Bivirkninger

Effektmålene endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) og livskvalitet specificeret i protokollen kunne ikke vurderes, da datagrundlaget var for mangelfuldt.

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

---

<sup>1</sup> Data opgjort ved uge 4-12 er inkluderet i vurderingen.

<sup>2</sup> Data opgjort ved uge 44-60 er inkluderet i vurderingen.



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

Gruppe	Effektmål		
	Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelses-behandling (uge 52) <sup>†*</sup>	Bivirkninger
1	Adalimumab	†	Adalimumab
	Infliximab	*	Infliximab
	Ustekinumab	Ustekinumab	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v.)	Vedolizumab (i.v./s.c.)	Vedolizumab (i.v./s.c.)

† For dette effektmål kan adalimumab ikke vurderes, idet der ikke foreligger data for systemisk steroidfri remission \* For dette effektmål kan infliximab ikke vurderes, idet der ikke foreligger data for systemisk steroidfri remission men alene for remission ved uge 52. I.v.: intravenøs; s.c.: subkutan.

#### Anvend:

Fagudvalget vurderer, at adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab udgør klinisk ligeværdige behandlingsalternativer til BMSL-naive patienter med Crohns sygdom. Disse lægemidler kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.

Dette beror på, at der ved behandling med lægemidlerne ses god og sammenlignelig klinisk effekt baseret på andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Derudover er andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med lægemidlerne lav, og bivirkningsprofilerne for lægemidlerne vurderes at være sammenlignelige. Ustekinumab og vedolizumab viser god og sammenlignelig klinisk effekt baseret på andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. For adalimumab og infliximab foreligger der ikke data fra randomiserede kontrollerede undersøgelser vedrørende patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget vurderer dog, at den kliniske effekt vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling, frekvensen af alvorlige uønskede hændelser samt bivirkningsprofilen er sammenlignelig på tværs af alle lægemidlerne. Endvidere lægger fagudvalget vægt på, at der foreligger en lang klinisk erfaring med anvendelse af adalimumab og infliximab, som viser, at den kliniske effekt af disse lægemidler er sammenlignelig med den kliniske effekt af ustekinumab og vedolizumab. På denne baggrund indplacerer fagudvalget adalimumab og infliximab under "anvend".



### **Evidensens kvalitet**

Evidensens kvalitet for sammenligningsgrundlaget er samlet set vurderet at være lav.

### **Andre overvejelser**

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

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

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

### **Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne**

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

- Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8<sup>3</sup>)
- Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52<sup>4</sup>)
- Bivirkninger

Effektmålene endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) og livskvalitet specificeret i protokollen kunne ikke vurderes, da datagrundlaget var for mangelfuldt.

For hvert af de tre vurderede effektmål er lægemidlerne grupperet som vist i Tabel 4. Lægemidlerne inden for hver gruppe vurderes at være sammenlignelige, hvad angår effektmålene.

---

<sup>3</sup> Data opgjort ved uge 4-12 er inkluderet i vurderingen.

<sup>4</sup> Data opgjort ved uge 44-60 er inkluderet i vurderingen.



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

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

\* For dette effektmål kan infliximab ikke vurderes. ⊘ For dette effektmål kan adalimumab ikke vurderes. I.v.: intravenøs; s.c.: subkutan.

#### **Anvend:**

Fagudvalget vurderer, at adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab udgør klinisk ligeværdige behandlingsalternativer til BMSL-erfarne patienter med Crohns sygdom. Disse lægemidler kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.

Ved behandling med adalimumab og ustekinumab ses statistisk signifikant og klinisk relevant effekt baseret på andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling, sammenlignet med patienter, der modtager placebobehandling. En lavere andel af patienter i behandling med vedolizumab opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Fagudvalget finder dog, at den langsommere indsættende effekt ved behandling med vedolizumab er velkendt. For systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling ses sammenlignelig klinisk effekt af ustekinumab og vedolizumab, og fagudvalget vægter den langsigtede effekt af vedolizumab.

Der er i litteraturgennemgangen ikke fundet relevante data for behandling med infliximab blandt BMSL-erfarne patienter eller blandede populationer, som kan anvendes i vurderingen af effektmålene klinisk remission efter induktionsbehandling og systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling. Ligeledes er der ikke fundet relevante data for adalimumab, som kan indgå i vurderingen af systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling. Dog vurderer fagudvalget ud fra den betydelige kliniske erfaring med disse lægemidler, at adalimumab og infliximab har en høj klinisk effekt, som er sammenlignelig med effekten af ustekinumab og vedolizumab.





Andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med lægemidlerne, er lav, og bivirkningsprofilerne for lægemidlerne vurderes at være sammenlignelige.

#### **Evidensens kvalitet**

Evidensens kvalitet for sammenligningsgrundlaget er samlet set vurderet at være lav.

#### **Andre overvejelser**

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

## Øvrige forhold

#### **Initiering af behandling**

BMSL-behandling kan initieres ved moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som ikke kan bringes i remission, eller som enten recidiverer under aftrapning af steroidbehandling eller ikke kan holdes i remission med immunosuppressiv behandling, og hvor kirurgi ikke foretrækkes.

Billeddiagnostisk vurdering (endoskopisk/radiologisk) anbefales mhp. at fastlægge sværhedsgrad af inflammation samt mulige komplikationer hos patienterne, som har svigt af konventionel behandling.

For patienter med andre autoimmune lidelser bør prioritering af lægemiddelvalg tage udgangspunkt i patientens samlede sygdomsbillede.

#### **Skift af behandling**

Generelle forhold vedrørende skift af BMSL-behandling:

- Hvis et BMSL ikke har effekt (primært svigt), bør skift til et BMSL med anden virkningsmekanisme overvejes, eller patienten vurderes mhp. kirurgisk intervention.
- Ved sekundært svigt (dvs. tab af effekt efter initialt behandlingsrespons) kan intensivering med samme lægemiddel (dvs. afkortning af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis) forsøges. Der kan forsøges skift til BMSL med tilsvarende virkningsmekanisme, inden der overgås til BMSL med anden virkningsmekanisme.

For Crohns sygdom gælder desuden følgende forhold:

- Ved remission efter induktionsbehandling fortsættes behandlingen som vedligeholdelsesbehandling.
- Ved partiel respons af induktionsbehandling kan det overvejes at intensivere behandlingen (afkortning af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis).



### **Fortsat behandling eller seponering af behandling**

Under vedligeholdelsesbehandling af kronisk aktiv Crohns sygdom bør vurdering af behandlingseffekt foretages minimum hver 26./52. uge. Ved sygdomsaktivitet bør aktuelle BMSL behandling optimeres (afkortning af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis) eller skift til anden BMSL behandling overvejes.

Hvis sygdommen er i længerevarende remission, kan behandlingsintensitet af BMSL forsøges nedskaleret, eller behandlingen kan helt ophøre under fortsat monitorering af sygdomsaktiviteten. Langvarig klinisk/biomarkørmæssig remission samt eventuelt endoskopisk/billeddiagnostisk fravær af inflammation synes at være en forudsætning for, at patienten kan forblive i remission uden behandling.

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

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

### **Interval- og dosisjustering**

Inden for det første år aftager effekten af BMSL hos ca. hver 3. patient, og det gælder især for BMSL-erfarne patienter. Systematiske litteraturreview af real-life data tyder på, at øgning af dosis eller nedsættelse af intervallet mellem doser har klinisk effekt.

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

Effekt af behandling og bivirkninger vurderes som minimum hver 3. måned på baggrund af symptomer, kliniske markører og biokemi.

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

Det overordnede klinisk- og patientrapporterede behandlingsmål er:

- Ophør af mavesmerter, normalisering af afføringsmønster, normalisering af inflammationsmarkører - samt endoskopisk remission (ingen ulcerationer ved ileokoloskopi) eller ingen tegn på inflammation ved billeddiagnostik. Dette er foreneligt med anbefalingerne fra the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD) angivet i både STRIDE I og STRIDE II.

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

I den daglige klinik justeres dosis eller dosisinterval af BMSL ud fra effekt, dvs. klinisk, paraklinisk og billeddiagnostik inklusive endoskopi. I flere artikler er foreslået et "terapeutisk niveau" for flere af lægemidlerne, men hvorvidt dalværdien blot er en prognostisk parameter, eller om behandlingseffekten faktisk vil kunne forbedres ved en



optimering af koncentrationen, er ikke afklaret. Proaktiv TDM kan derfor ikke anbefales uden for kliniske forsøg.

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

## Behandlingsalgoritme

### Voksne patienter med moderat til svær Crohns sygdom

#### BMSL-naive patienter

Anvend til min. 70 % af populationen

Adalimumab  
Infliximab  
Ustekinumab  
Vedolizumab (i.v./s.c)

#### BMSL-erfarne patienter

Anvend til min. 70 % af populationen

Adalimumab  
Infliximab  
Ustekinumab  
Vedolizumab (i.v./s.c)

Lægemidlerne inden for hver gruppe er angivet i alfabetisk rækkefølge. BMSL: Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler. I.v.: intravenøs; s.c.: subkutan.

## Moderat til svær aktiv Crohns sygdom hos børn

Medicinerådet har jf. protokollen ikke foretaget en evidensgennemgang af lægemidler, der er godkendt til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom hos børn i denne behandlingsvejledning. Der henvises derfor til baggrundsnotatet fra RADS [1]. Den kliniske rækkefølge af lægemidler til patientpopulationen kan ses i bilag 10.

## Fistulerende Crohns sygdom

Medicinerådet har jf. protokollen ikke foretaget en evidensgennemgang af lægemidler, der er godkendt til behandling af fistulerende Crohns sygdom i denne behandlingsvejledning. Der henvises derfor til baggrundsnotatet fra RADS [1]. Den kliniske rækkefølge af lægemidler til patientpopulationen kan ses i bilag 11.

# Medicinrådets evidensgennemgang

# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>Formål med den systematiske litteraturgennemgang for Crohns sygdom .....</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>16</b>
3.1	Crohns sygdom.....	16
3.2	Behandling af Crohns sygdom.....	17
3.3	Lægemidlerne .....	18
<b>4.</b>	<b>Metoder .....</b>	<b>19</b>
4.1	Kliniske spørgsmål.....	20
4.2	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	20
4.2.1	Litteratursøgning.....	20
4.2.2	Udvælgelse af litteratur .....	21
4.3	Dataekstraktion.....	22
4.4	Databehandling og analyse .....	22
4.5	Narrative sammenligninger .....	24
4.6	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	24
4.6.1	Øvrige forhold .....	25
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>25</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af voksne BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom? .....	25
5.1.1	Studie- og populationskarakteristika .....	25
5.1.2	Resultater pr. effektmål .....	25
5.1.2.1	Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) .....	26
5.1.2.2	Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) .....	29
5.1.2.3	Bivirkninger .....	32
5.1.2.4	Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52).....	36
5.1.2.5	Livskvalitet .....	36
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	37
5.1.4	Fra evidens til anbefaling .....	38
5.2	Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af voksne BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom?.....	38
5.2.1	Studie- og populationskarakteristika .....	38
5.2.2	Resultater pr. effektmål .....	39
5.2.2.1	Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) .....	39
5.2.2.2	Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) .....	41

5.2.2.3	Bivirkninger .....	43
5.2.2.4	Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) .....	45
5.2.2.5	Livskvalitet .....	45
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	45
5.2.4	Fra evidens til anbefaling .....	46
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....</b>	<b>47</b>
<b>7.</b>	<b>Øvrige forhold .....</b>	<b>48</b>
7.1	Initiering af behandling .....	48
7.2	Skift af behandling .....	48
7.3	Fortsat behandling eller seponering af behandling .....	49
7.4	Interval- og dosisjustering.....	49
7.5	Monitorering af effekt og bivirkninger for de udvalgte lægemidler .....	50
7.6	Terapeutisk drug monitorering (TDM).....	50
<b>8.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>51</b>
8.1	Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af voksne BMSL- naive patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom? .....	51
8.2	Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af voksne BMSL- erfarne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom?.....	52
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>61</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>62</b>
12.1	Bilag 1: Kliniske spørgsmål .....	62
12.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	62
12.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	62
12.2	Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af studier.....	64
12.2.1	Søgestreng .....	64
12.2.2	Prisma-flowdiagram .....	70
12.2.3	Inkluderede studier.....	71
12.3	Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika .....	74
12.4	Bilag 4: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1.....	86
12.5	Bilag 5: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2.....	89
12.6	Bilag 6: Hændelsesrater for alvorlige uønskede hændelser (SAEs) .....	91
12.7	Bilag 7: Data vedr. endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling.....	94

12.7.1 Data vedr. endoskopisk/billediagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) for klinisk spørgsmål 1 (patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler).....	94
12.7.2 Data vedr. endoskopisk/billediagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) for klinisk spørgsmål 2 (patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler).....	96
12.8 Bilag 8: Data vedr. livskvalitet.....	98
12.8.1 Data vedr. livskvalitet for klinisk spørgsmål 1 (patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler).....	98
12.8.2 Data vedr. livskvalitet for klinisk spørgsmål 2 (patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler) ....	100
12.9 Bilag 9: Evidensens kvalitet og GRADE.....	102
12.9.1 Risk of bias-vurderinger af de inkluderede studier.....	102
12.9.2 GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 1.....	103
12.9.3 GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 2.....	108
12.10 Bilag 10: Klinisk rækkefølge af lægemidler til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom hos børn.....	114
12.11 Bilag 11: Klinisk rækkefølge af lægemidler til behandling af fistulerende Crohns sygdom.....	115
12.12 Bilag 12: Klinisk sammenligningsgrundlag for fistulerende Crohns sygdom.....	115

# 1. Begreber og forkortelser

<b>ACR:</b>	Forventet hændelsesrate ( <i>Assumed control rate</i> )
<b>ADA:</b>	<i>Antidrug-antibody</i>
<b>BMSL:</b>	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
<b>CDAI:</b>	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
<b>DSGH:</b>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GRADE:</b>	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>IA:</b>	Ikke angivet
<b>IBDQ:</b>	Instrument til vægtning af livskvalitet ( <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> )
<b>IOIBD:</b>	<i>The International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases</i>
<b>I.v.:</b>	Intravenøs
<b>KI:</b>	Konfidensinterval
<b>NMA:</b>	Netværksmetaanalyse
<b>PCDAI:</b>	<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>
<b>PRO:</b>	Patientrapporterede effektmål ( <i>Patient-reported outcomes</i> )
<b>RADS:</b>	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>S.c.:</b>	Subkutan
<b>TDM:</b>	Terapeutisk lægemiddelmonitorering ( <i>Therapeutic drug monitoring</i> )
<b>TNF:</b>	<i>Tumor nekrosis factor</i>



## 2. Formål med den systematiske litteraturgennemgang for Crohns sygdom

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for Crohns sygdom. Litteraturgennemgangen tager udgangspunkt i de følgende tre effektmål:

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

Effektmålene endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) og livskvalitet specificeret i protokollen kunne ikke vurderes.

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

## 3. Baggrund

### 3.1 Crohns sygdom

Crohns sygdom er en kronisk inflammatorisk tarmsygdom, der kan omfatte alle dele af mave-tarm-kanalen. Årsagen til sygdommens opståen og udvikling er ukendt [2]. Sygdommen ses oftest i overgangen mellem tynd- og tyktarmen. Betændelsen er karakteriseret ved at være segmentær og transmural (dvs. involverer alle lag af tarmens væg). Symptomerne ved sygdommen er diarré (der kan være blodig), mavesmerter, vægttab og træthed. Den kroniske inflammatoriske tilstand kan på sigt medføre komplikationer i form af fistler og stenoser, hvor kirurgisk behandling kan være nødvendig [3,4]. Crohns sygdom kan også medføre symptomer i organer udenfor tarmen, i særdeleshed fra led, lever, øjne og hud (såkaldte ekstraintestinale manifestationer), og kan ledsages af komplikationer som knogleskørhed, nyresten og anæmi og hos børn medføre forsinket pubertet og vækstretardering [5].

Crohns sygdom er livsvarig med skiftende perioder af sygdomsaktivitet (recidiv) og remission. Sygdommen betragtes som værende i remission ved ophør af symptomer og ved fravær af tegn på inflammation [3,6].

Sygdommen debuterer hyppigst hos unge voksne mellem 20-30 år. Antallet af patienter med Crohns sygdom i Danmark blev i år 2013 anslået til 17.530, mens antallet af nye patienter er per år ca. 9 pr. 100.000 [7]. Hos børn under 16 år er incidensen 3,7 pr. 100.000 [7].

Vurdering af sygdomsaktivitet er baseret på en klinisk helhedsvurdering. Denne beror især på forekomst af mavesmerter, diarré og almenbefindende, objektive fund og parakliniske undersøgelser såsom inflammationsmarkører i blod eller afføring og/eller endoskopi/billeddiagnostik. Børn/unge har ofte sværere sygdomsforløb end voksne [8]. Sygdomsaktiviteten kan inddeles i mild, moderat eller svær, og forskellige aktivitetsindices beskriver sygdomsaktiviteten og anvendes i kliniske kontrollerede undersøgelser, f.eks. CDAI (*Crohn's Disease Activity Index* (voksne)) og forskellige udgaver af PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (børn/unge)). Patienter med moderat til svær aktiv sygdom har typisk generel dårlig trivsel [9].

## 3.2 Behandling af Crohns sygdom

I fravær af helbredende behandlinger er målet med behandlingen af sygdommen at inducere klinisk remission, at fastholde remission uden brug af kortikosteroider og at forbedre patientens livskvalitet. Da langvarig behandling med kortikosteroider er forbundet med væsentlige bivirkninger, er det ligeledes et mål at mindske patienternes brug heraf.

Ved sygdomsaktivitet vil patienterne sædvanligvis først blive behandlet med kortikosteroider (eller *Exclusive Enteral Nutrition* (flydende ernæring)) i 4-6 uger, som især benyttes til børn/unge), efterfulgt af recidivprofylaktisk behandling med immunosuppressiva som azathioprin, 6-mercaptopurin eller methotrexat. Hvis sygdommen ikke kan bringes i remission med immunosuppressiv behandling eller brug af kortikosteroid behandling, kan behandling med et af de i Tabel 1 beskrevne lægemidler igangsættes efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologis (DSGH) retningslinjer [9].

RADS har i 2016 ligestillet de tre lægemidler adalimumab, infliximab og vedolizumab, mens ustekinumab kunne anvendes herefter [1].

Der findes ingen præcis opgørelse over andelen af danske patienter med Crohns sygdom, der er i behandling med et BMSL. På baggrund af data fra Region Nordjylland skønnes det, at der på landsplan er ca. 4.000 patienter med Crohns sygdom i behandling, og at ca. 600 patienter pr. år starter ny behandling med et af de lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen. En undersøgelse af børn i perioden fra 1998-2008 viste, at mellem 29-41 % var i behandling med et TNF-hæmmende lægemiddel 5 år efter diagnosen [10].

### 3.3 Lægemidlerne

I Tabel 3.3-1 ses en oversigt over de lægemidler, som er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af Crohns sygdom hos voksne, som har haft utilstrækkelig respons, mistet respons på, var intolerante over for eller har kontraindikationer mod behandling med kortikosteroider, 6-mercaptopurin, azathioprin og/eller methotrexat.

**Tabel 3.3-1: Alfabetisk oversigt over lægemidler indiceret til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom og dosering**

ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
L04AB04	Adalimumab	TNF $\alpha$ -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> S.c 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 40 mg hver 2. uge.
L04AB02	Infliximab	TNF $\alpha$ -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
L04AC05	Ustekinumab	Interleukin 12/23-hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> Uge 0: I.v. 260 mg ( $\leq$ 55 kg); 390 mg ( $>$ 55 - $\leq$ 85 kg); 520 mg ( $>$ 85 kg). <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge.

ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
L04AA33	Vedolizumab	$\alpha 4\beta 7$ -integrin-hæmmer	<p><b>Subkutan behandling:</b></p> <p><u>Induktionsdosis</u></p> <p>I.v. 300 mg uge 0 og 2.</p> <p><u>Vedligeholdelsesdosis</u></p> <p>S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.</p> <p><b>Intravenøs behandling:</b></p> <p><u>Induktionsdosis</u></p> <p>I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6.</p> <p><u>Vedligeholdelsesdosis</u></p> <p>I.v. 300 mg hver 8. uge.</p>

Doseringen af infliximab og ustekinumab er baseret på patientens vægt. Fagudvalget anslår, at voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom i gennemsnit vejer 75 kg<sup>5</sup>.

## 4. Metoder

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

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

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

<sup>5</sup> Data er opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med Crohns sygdom.

kliniske rækkefølge. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 5.1.3 og 5.2.3).

## 4.1 Kliniske spørgsmål

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

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

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

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

## 4.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

### 4.2.1 Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i henhold til Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 [11]. For de kliniske spørgsmål er der udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler. De anvendte søgestrengere fremgår af bilag 2. Søgningen var begrænset til sprogene; engelsk, dansk, svensk og norsk. Alle virksomheder, der markedsfører ét eller flere af de inkluderede lægemidler, har haft mulighed for at bidrage med litteratur.

#### Retningslinjer

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

#### Systematiske litteraturgennemgange og primærartikler

Litteratursøgningen blev foretaget den 12. november 2019 i følgende databaser:

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

Søgestrengene kan ses i bilag 2.

### Øvrige forhold

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

#### 4.2.2 Udvælgelse af litteratur

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

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Artikler til belysning af de kliniske spørgsmål blev læst på fuldtekstniveau af et medlem af fagudvalget og en person fra Medicinrådets sekretariat. Uenighed om inklusion blev afklaret ved tredjepart.

Alle randomiserede, kontrollerede studier af intervention og komparator er inkluderet, såfremt de er gennemført i den protokollerede population, indeholdt minimum én direkte sammenligning mellem en intervention og en komparator eller sammenlignede minimum én intervention med placebo. Desuden skulle studierne rapportere mindst ét af de præspecificerede effektmål. Alle inkluderede artikler blev gennemgået med særligt fokus på, hvorvidt der var en acceptabel overensstemmelse mellem karakteristika af studiernes patientpopulationer og de tilsvarende danske patientpopulationer.

Litteratur indsendt af lægemiddelvirksomheder er gennemgået og krydstjekket med den systematiske litteratursøgning. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

Fagudvalget har derudover valgt at inkludere to randomiserede, kontrollerede studier af infliximab (Targan et al. 1997 og Lemann et al. 2006) [12,13]. Studiet af Targan et al. 1997 blev ekskluderet i den systematiske litteraturscreening, da patienterne i studiet kun modtog én dosis af infliximab på 5 mg/kg i uge 0. Ligeledes blev studiet af Lemann et al. 2006 ekskluderet, da behandling med azathioprin/6-mercaptopurin blev initieret til patienter i både infliximab- og placebo-armen. Fagudvalget finder dog disse studier pivotale ift. biologisk behandling af patienter med Crohns sygdom og har valgt at medtage dem i vurderingen.

#### *Systematiske litteraturgennemgange*

Systematiske litteraturgennemgange er inkluderet, såfremt de beskriver voksne patienter med Crohns sygdom, rapporterer mindst ét af de præspecificerede effektmål og inkluderer alle interventioner og komparatorer. For at begrænse litteraturgennemgangen til den mest tidssvarende litteratur, blev alle litteraturgennemgange publiceret før år 2014 ekskluderet på baggrund af årstal.

Inklusionskriterierne var:

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

Eksklusionskriterierne var:

- Meta-analyser med poolede analyser, som inkluderede mindst én ikke-specificeret patientpopulation eller en intervention, som ikke indgår i denne behandlingsvejledning
- Litteraturgennemgange af narrativ karakter
- Meta-analyser rapporteret i form af abstracts, editorials, guidelines, mv.

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

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

### 4.3 Dataekstraktion

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

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

### 4.4 Databehandling og analyse

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

I de tilfælde, hvor de identificerede studier har givet et tilstrækkeligt datagrundlag, det vil sige, hvis de kunne indgå i et netværk bundet sammen af fælles komparatorer, og data i studierne er rapporteret tilstrækkeligt ens, er der udført netværksmetaanalyser. Alle netværksmetaanalyser er gennemført med den frekventistiske metode baseret på grafteori (som beskrevet af Rücker [14]) og statistiksoftwaren R 3.5.1 [15] ved brug af pakken netmeta [16]. Alle netværksmetaanalyser er foretaget med *random effects*.

Lægemidlerne bliver i analyserne rangeret i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på den estimerede P-score [17]. De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet. Konsistens mellem den direkte og indirekte evidens er vurderet ved hjælp af *node-splitting-metoden* [18]. Udover P-score-værdierne fra netværksmetaanalyserne inddrages også de relative og absolutte effektforskelle i vurderingen med henblik på at beskrive, hvor der er statistisk signifikante forskelle. I de tilfælde, hvor der er udført netværksmetaanalyser for både studier med *treat-through* og re-randomiseret design, er rangeringen af lægemidlerne iht. P-score blevet sammenlignet på tværs af analyserne. Dette er sket ud fra antagelsen om, at de relative effektforskelle mellem lægemidlerne er ens på tværs af de forskellige design typer. For hvert af de undersøgte effektmål har fagudvalget på baggrund af de inkluderede studier og antallet af hændelser i behandlingsarmene vurderet, hvorvidt det er forsvarligt at foretage en netværksmetaanalyse. For nogle af de undersøgte effektmål er der anvendt data fra studier, hvor der i behandlingsarmene er rapporteret få hændelser. Et lavt antal hændelser medfører en usikkerhed i analysen, som vil blive afspejlet i brede konfidensintervaller. I de tilfælde, hvor der er udført en netværksmetaanalyse, er der for at visualisere netværket udarbejdet en netværksgraf. I disse grafer angiver størrelsen på cirklerne antallet af inkluderede studier. Tykkelsen af stregerne er fastholdt i alle graferne og afspejler således ikke antallet af inkluderede patienter. I stedet er antallet af inkluderede patienter for hver sammenligning mellem to interventioner angivet i en mørk tekstboks.

**I besvarelsen af klinisk spørgsmål 1** er der udført netværksmetaanalyser for effektmålene klinisk remission efter induktionsbehandling og bivirkninger. Samlet set er der for klinisk spørgsmål 1 udført to netværksmetaanalyser, som giver et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden. Begge netværksmetaanalyserne er baseret på en *random effects*-model.

For effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling er der udført en følsomhedsanalyse på baggrund af data fra studiet af Lemann et al. 2006 [13]. I dette studie rapporteres data for patienter, som tidligere har modtaget azathioprin og 6-mercaptopurin (*failure stratum*), patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med azathioprin og 6-mercaptopurin (naive stratum) samt for den samlede patientpopulation (*combined stratums*). Fagudvalget har for effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling derfor foretaget analyser med inklusion af data for hhv. *failure* og *combined stratums*. På baggrund af resultaterne af følsomhedsanalysen har fagudvalget i deres vurdering af effektmålet valgt at anvende data for *combined stratums*. Ligeledes er der i vurderingen af effektmålet bivirkninger anvendt data for *combined stratums*.

For effektmålet livskvalitet, målt ved forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling; ændring i IBDQ  $\geq 16$  point, induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling samt IBDQ-score  $\geq 170$ , induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling, er data for sparsomt til, at der kan udarbejdes statistiske analyser.



I **besvarelsen af klinisk spørgsmål 2** er der udført en netværksmetaanalyse for effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling. Netværksmetaanalysen er udført med *random effects*-model og giver et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden.

Der kunne ikke udarbejdes netværksmetaanalyser for effektmålene systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (vurderet ud fra studier med re-randomiseret design); endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (vurderet ud fra studier med *treat-through* design) samt livskvalitet, målt ved ændring fra baseline på IBDQ-skalaen efter induktionsbehandling og ændring i IBDQ  $\geq 16$  point efter induktionsbehandling, da data er for sparsomme. Sammenligningen mellem lægemidlerne er her i stedet baseret på direkte sammenligninger. Ligeledes er data for bivirkninger sparsomme, og sammenligningen mellem lægemidlerne er her baseret på en indirekte sammenligning.

For effektmålet livskvalitet, målt ved forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen ved vedligeholdelsesbehandling, er data for sparsomt til, at der kan udarbejdes statistiske analyser.

## 4.5 Narrative sammenligninger

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

## 4.6 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

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

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

#### 4.6.1 Øvrige forhold

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

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

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

## 5. Resultater

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

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

#### 5.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er i alt inkluderet 14 randomiserede kontrollerede studier og 16 artikler fra litteratursøgningen. Derudover har fagudvalget valgt at inkludere 2 artikler baseret på 2 randomiserede studier. En oversigt over inkluderede artikler kan ses i bilag 2, afsnit 12.2.3. Desuden blev EMAs produktresuméer konsulteret ved beskrivelsen af kendte og alvorlige bivirkninger.

Studiekarakteristika for de inkluderede studier samt populationernes baselinekarakteristika fremgår af bilag 3. Studierne er publiceret fra 1997-2018 og inkluderer randomiserede kontrollerede, dobbeltblindede og enkeltblindede studier, primært fase 2- og 3-studier. Patientpopulationerne i de inkluderede studier er overordnet sammenlignelige og i overensstemmelse med den danske patientpopulation.

#### 5.1.2 Resultater pr. effektmål

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

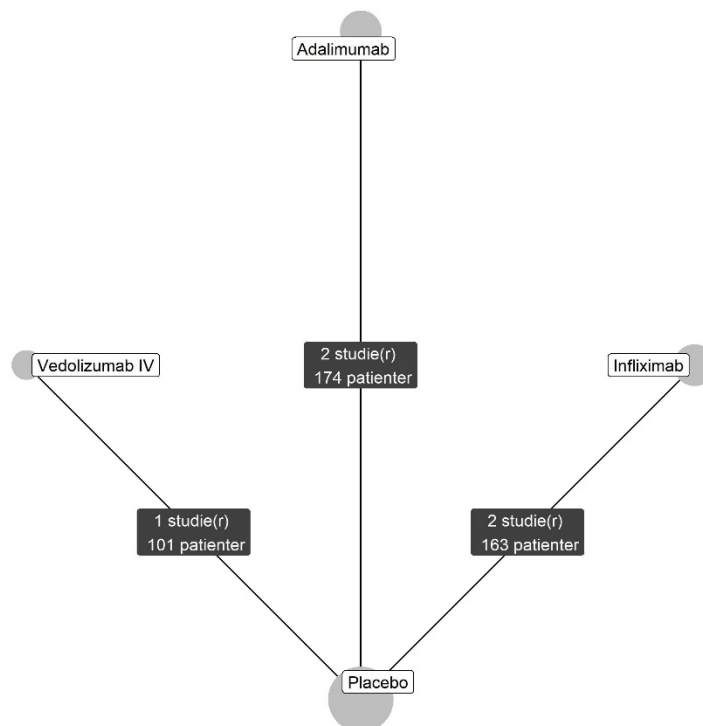
### 5.1.2.1 Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)

Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) (kritisk) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Effektmålet er kritisk, da tidlig remission er afgørende for patienter med Crohns sygdom. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, der opnår CDAI-score  $\leq 150$ . Fagudvalget har vurderet, at data frem til uge 12 kan benyttes til vurdering af effektmålet.

Effektmålet er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 4-12 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-1.

Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-1. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-1 og Tabel 12.4-2.



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

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

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	2,75 [1,49; 5,07] (*)	0,77	21,3 [5,96; 49,48] (*)
Vedolizumab IV	2,61 [1,11; 6,14] (*)	0,71	19,6 [1,38; 62,48] (*)
Infliximab	2,07 [1,44; 2,96] (*)	0,51	13,0 [5,36; 23,85] (*)
Placebo	-	0,0048	-

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

For infliximab er anvendt data fra studiet af Lemann et al., 2006 [13], der rapporterer data for patienter, som tidligere har modtaget azathioprin og 6-mercaptopurin (*failure stratum*), patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med azathioprin og 6-mercaptopurin (*naive stratum*) samt for den samlede patientpopulation (*combined stratum*). Der er foretaget to netværksmetaanalyser med inklusion af hhv. *failure* og *combined stratum*. Fagudvalget har foretaget følsomhedsanalyser, der viser sammenlignelige resultater for hhv. *failure stratum* og *combined stratum*. På denne baggrund har fagudvalget valgt at anvende data for *combined stratum* i vurderingen af effektmålet. Resultaterne for netværksmetaanalysen baseret på data fra *failure stratum* kan ses i bilag 4 i Figur 12.4-1 samt i Tabel 12.4-3, Tabel 12.4-4 og Tabel 12.4-5.

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante forskelle på de relative effektforskelle mellem de tre lægemidler adalimumab, infliximab og vedolizumab og placebo. Forskellene mellem lægemidlerne og placebo ses også i de absolutte effektforskelle, hvor lægemidlerne viser mellem 13 og 21 procentpoint forskel sammenholdt med placebo. Denne forskel overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, som defineret i protokollen. Dog bemærker fagudvalget, at konfidensintervallerne for de absolutte effektforskelle er brede, særligt for vedolizumab. Der ses ingen statistisk signifikante relative effektforskelle mellem lægemidlerne. Fagudvalget noterer, at den beregnede effekt af infliximab er konservativ, idet der i studiet af Targan [12] kun blev givet én dosis.

I litteraturgennemgangen er der for ustekinumab ikke identificeret data for BMSL-naive patienter. Der er dog identificeret studier, der rapporterer data for klinisk remission efter induktionsbehandling for patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Da disse data er baserede på blandede patientpopulationer, kan de ikke indgå i den sammenlignende analyse, men fagudvalget har valgt at inddrage data i en narrativ sammenligning. Data er angivet i Tabel 5.1-2.

**Tabel 5.1-2: Oversigt over data for klinisk remission efter induktionsbehandling i blandede patientpopulationer (både BMSL-naive og -erfarne patienter)**

Studienavn, NCT-nummer og reference	Intervention	Tidspunkt for opgjort effekt, uger	Intervention		Placebo		Beregnet forskel mellem intervention og placebo	
			n/N	Andel patienter i klinisk remission, %	n/N	Andel patienter i klinisk remission, %	Absolutte forskelle ( <i>Risk Difference</i> ), procentpoint	Relative forskelle ( <i>Relative Risk</i> )
EXTEND, IA, [19]	Adalimumab	12	30/64	46,9*	18/65	27,7*	19,2 [2,81 – 35,54]	1,69 [1,06 – 2,71]
UNITI-2, NCT01369342, [20]	Ustekinumab	8	IA/209	40,2	IA/209	19,6	20,6 [12,02 – 29,12]	2,05 [1,49 – 2,82]
IA, NCT00265122, [21]	Ustekinumab	8	7/26	26,9*	3/27	11,1*	15,8 [-4,95 – 36,57]	2,42 [0,70 – 8,37]
GEMINI 2, NCT00783692, i.v. [22]	Vedolizumab	6	IA/220	14,5	IA/148	6,8	7,8 [1,61 – 13,95]	2,15 [1,09 – 4,24]

\* Andelen af patienter i klinisk remission er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal. IA: Ikke angivet.

For effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling er der for adalimumab, ustekinumab og vedolizumab i.v. fundet data for blandede populationer. Fagudvalget bemærker, at der i de inkluderede studier ses stor variation i andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Ligeledes ses der betydelig variation i andelen af patienter i placebobehandling, der opnår klinisk remission. Dog noterer fagudvalget, at der i studierne generelt ses dobbelt så stor effekt ved den aktive behandling sammenlignet med placebo, samt at konfidensintervallerne for de relative forskelle mellem de aktive stoffer og placebo overlapper på tværs af lægemidlerne. For blandede populationer vurderer fagudvalget derfor, at der ikke ses klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne.

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

Baseret på forskellene i de relative og absolutte effektforskelle mellem lægemidler og placebo samt den narrative fremstilling af data for blandede populationer vurderer fagudvalget, at interventionerne er sammenlignelige ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling.

Fagudvalget finder, at selvom der for ustekinumab ikke er identificeret data for BMSL-naive patienter, så synes den relative effekt af ustekinumab, adalimumab og

vedolizumab i.v. at være sammenlignelig i blandede populationer. En oversigt over gruppen af lægemidler kan ses i Tabel 5.1-3.

**Tabel 5.1-3: Gruppering af lægemidler vurderet ved klinisk remission uge 6-8 hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge**

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

#### 5.1.2.2 Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

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

Effekt målet er kritisk, da langvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan være forbundet med væsentlige bivirkninger. Effekt målet er opgjort som andelen af patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling og har en total CDAI-score  $\leq 150$  i uge 52.

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

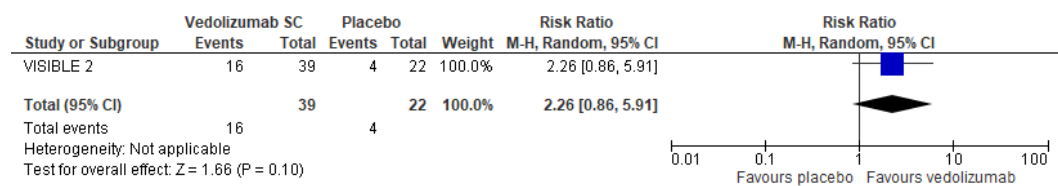
**Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med *treat-through* design**

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret *treat-through*-studier, som rapporterer relevante data for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter. Der er heller ikke identificeret *treat-through*-studier baseret på patientpopulationer bestående af både BMSL-naive og -erfarne patienter.

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

Effektområdet er analyseret med en direkte sammenlignende analyse af uge 52-data fra et enkelt inkluderet studie med re-randomiseret design. På baggrund af denne analyse ses der ikke statistisk signifikant forskel i den relative risiko for vedolizumab sc. sammenlignet med placebo.

Resultaterne for analysen er illustreret i Figur 5.1-5.



**Figur 5.1-2: Resultater for direkte sammenlignende analyse for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Analysen er baseret på data fra studier med re-randomiseret design**

I litteraturgennemgangen er der for infliximab, vedolizumab i.v., adalimumab og ustekinumab ikke identificeret data for BMSL-naive patienter. For vedolizumab og ustekinumab er der dog identificeret studier, der rapporterer data for systemisk steroidfri remission for blandede patientpopulationer i studier med re-randomiseret design. Data er angivet i Tabel 5.1-4.

**Tabel 5.1-4: Oversigt over data for systemisk steroidfri remission i blandede patientpopulationer (både BMSL-naive og -erfarne patienter) i studier med re-randomiseret design**

Studie, NCT-nummer og reference	Intervention	Tidspunkt for opgjort effekt, uger	Intervention		Placebo		Absolutte forskelle (Risk Difference, p.p)	Relative Forskelle (Relative Risk)
			n/N	Andel patienter med systemisk steroidfri remission, %	n/N	Andel patienter med systemisk steroidfri remission, %		
VISIBLE 2, IA, EMA SPC [23]	Vedolizumab, (s.c.)	52	IA/95	45,3	IA/44	18,2	27,1 [11,91 – 42,25]	2,48 [1,28 – 4,84]
GEMINI 2, NCT00783692, [22]	Vedolizumab, (i.v.)	52	IA/154	31,7	IA/153	15,9	16,1 [6,78 – 25,47]	2,49 [1,28 – 4,83]
IM-UNITI, NCT01369355, [20]	Ustekinumab	52	IA/129	42,6	IA/131	29,8	12,9 [1,28 – 24,44]	1,43 [1,02 – 1,99]

\* Andelen af patienter, som opnår systemisk steroidfri remission, er beregnet ud fra studierne rapporterede n-tal. IA: Ikke angivet.

Fagudvalget bemærker, at andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling med et af de to lægemidler og med placebo varierer på tværs af de inkluderede studier. Der ses imidlertid en ca. dobbelt så stor effekt ved aktiv behandling sammenlignet med placebo, og konfidensintervallerne for de relative forskelle mellem de aktive stoffer og placebo overlapper på tværs af lægemidlerne. Baseret på de tilgængelige data for blandede populationer vurderer fagudvalget derfor, at der ikke kan ses klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne.

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

Baseret på de sparsomme data for naive patienter samt den narrative fremstilling af data for blandede populationer vurderer fagudvalget, at ustekinumab og vedolizumab er sammenlignelige ift. andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. For adalimumab og infliximab er der ikke fundet data vedr. systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling for BMSL-naive eller blandede populationer, og disse lægemidler kan derfor ikke vurderes for dette effektmål. En oversigt over lægemidlerne kan ses i Tabel 5.1-5.



**Tabel 5.1-5: Gruppering af lægemidler vurderet ved systemisk steroidfri remission uge 52 hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge**

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

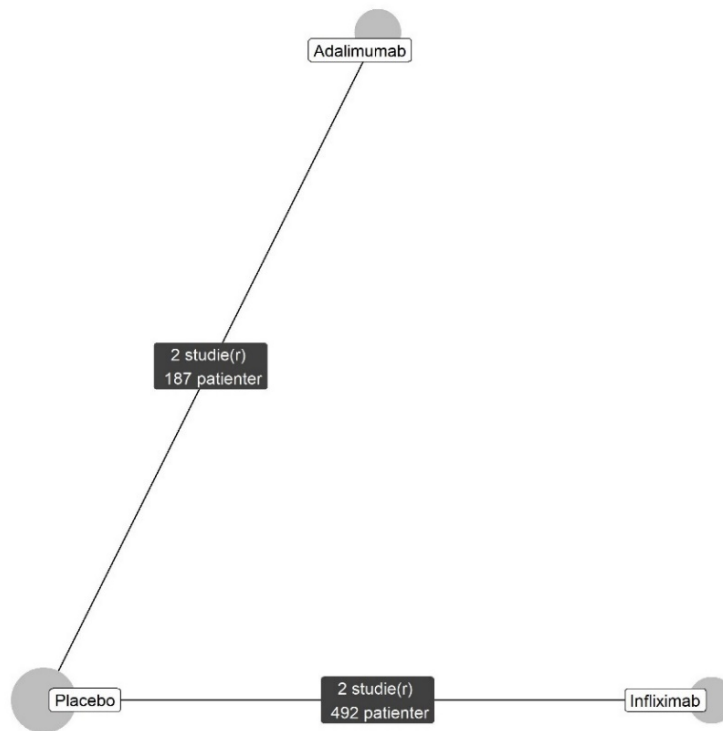
### 5.1.2.3 Bivirkninger

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

Bivirkninger er et kritisk effektmål. Det er afgørende for patienterne, at behandlingen tolereres, da Crohns sygdom er en livslang sygdom uden kurativ behandling. Effektmålet vurderes ud fra et kvantitativt mål, alvorlige uønskede hændelser, og et kvalitativt mål i form af en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne. Effektmålet alvorlige uønskede hændelser er opgjort som andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser.

Alvorlige uønskede hændelser er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 4-56 uger. Det er antaget, at alvorlige uønskede hændelser fordeler sig jævnt over tid, og at der ikke er forskel mellem interventionerne, mht. hvornår de uønskede hændelser indtræffer.

Netværket for data er illustreret i Figur 5.1-6. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.1-6. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 4 Tabel 12.4-6 og Tabel 12.4-7.



**Figur 5.1-3: Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

**Tabel 5.1-6: Resultater fra netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Alternativ	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	0,78 [0,21; 2,84]	0,62	-3,0 [-10,7; 25,0]
Infliximab	0,90 [0,67; 1,23]	0,58	-1,3 [-4,53; 3,09]
Placebo	-	0,31	-

Der ses ingen statistisk signifikante forskelle imellem lægemidlerne eller mellem lægemidlerne og placebo. Baseret på P-score-værdierne ses desuden ingen væsentlige niveauforskelle. Fagudvalget noterer, at der i de inkluderede studier er inkluderet studiearme for adalimumab med få observerede events. Dette medfører en større usikkerhed for resultatet for dette lægemiddel.

Traditionelt opfattes uønskede hændelser observeret under kliniske forsøg som et udtryk for bivirkninger af det aktive stof. Imidlertid er der i flere af de inddragne studier rapporteret flere uønskede hændelser blandt placebogruppen end blandt de aktivt

behandlede. Det kan kun tolkes som udtryk for, at de uønskede hændelser i et vist ukendt omfang afspejler manifestationer af grundsygdommen. Fagudvalget finder det derfor vanskeligt ud fra data at skelne mellem lægemidlets effekt på manifestationer af Crohns sygdom og alvorlige uønskede hændelser forårsaget af brug af selve lægemidlet.

Fagudvalget har valgt at inddrage hændelsesraterne for alvorlige uønskede hændelser i vurderingen af effektmålet. I litteraturgennemgangen er der for ustekinumab og vedolizumab ikke identificeret data for BMSL-naive patienter, men kun for patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt også at inddrage hændelsesraterne for disse populationer i vurderingen. En samlet oversigt over antal patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i de inkluderede studier samt beregnede hændelsesrater, kan ses i bilag 6.

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser er der for alle fire lægemidler fundet data for enten BMSL-naive eller blandede populationer (bilag 6). Fagudvalget vurderer, at de rapporterede frekvenser af alvorlige uønskede hændelser for interventionerne er sammenlignelige. Sammenfattende ser der derfor ikke ud til at være klinisk relevante forskelle på forekomsten af alvorlige uønskede hændelser mellem adalimumab, infliximab og ustekinumab.

#### ***Kvalitativ gennemgang af bivirkninger***

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

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

De hyppigste bivirkninger for denne gruppe er øvre og nedre luftvejsinfektioner, hovedpine, muskuloskeletale smerter og hududslæt (eksematøse –psoriasislignende). De mere alvorlige bivirkninger er hepatitis B virus-reakivering, kongestivt hjertesvigt, alvorlige infektioner (pneumoni, sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose) samt forskellige maligne sygdomme som leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle-lymfom. Der er også set alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune bivirkninger som leukopeni, pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere demyeliniserende sygdom samt systemisk lupus erythematosus/lupus-lignende syndrom og Stevens-Johnson syndrom [24,25].

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

De hyppigste rapporterede bivirkninger (> 5 %) i klinisk kontrollerede forsøg er øvre luftvejsinfektioner (især nasopharyngitis) og hovedpine. De mest alvorlige bivirkninger er alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, forsinkede hypersensitivetsreaktioner og angioødem [26].

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

De mest almindeligt forekommende bivirkninger er infektioner (f.eks. nasopharyngitis, infektion i de øvre luftveje, bronkitis, influenza og sinusitis) samt hovedpine, kvalme, feber, træthed, hoste og ledsmerter. Der er desuden rapporteret infusionsrelaterede

reaktion (dyspnø, bronkospasme, urticaria, blussen, udslæt, kardiovaskulær påvirkning)[23] samt hos nogle hudproblemer med psoriasislignende udslæt.

### **Generelt**

For alle BMSL anbefales forsigtighed ved kroniske eller tilbagevendende infektioner. Inden behandlingsstart screenes for tuberkulose samt andre mulige kroniske infektioner [27].

**Kutane bivirkninger** kan ses hos 20-30 % af patienter behandlet med anti-TNF-alfa antistoffer [28]. Disse kan være eksematøse, psoriasisforme eller infektiøse og er oftest milde og sjældnere svære. I de fleste tilfælde kan behandlingen fortsættes, men i de sværeste tilfælde må behandlingen stoppe [29].

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

Infusionsreaktioner kan opdeles i:

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

**Injektionsreaktioner** kan ses ved subkutan anvendelse af adalimumab, ustekinumab og vedolizumab med lokal rødme, kløe, smerte og hævelse, men er kun meget sjældent udtryk for en allergisk reaktion. Alvorlige kutane infektioner kan forekomme hos op til 2 % [30–32]. Særlig opmærksomhed bør have til produkter indeholdende citrat, der generelt har højere hyppighed af smertefuld injektion [33–35].

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

### Vurdering af effektmålet bivirkninger hos BMSL-naive patienter

Fagudvalget finder, at interventionerne ikke kan grupperes ift. bivirkninger målt ved andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser. Dette er baseret på rangeringen af lægemidlerne ifølge P-score-værdierne, den narrative fremstilling af frekvenserne for SAEs samt lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne.

Fagudvalget finder det vanskeligt at sammenligne frekvenserne for alvorlige uønskede hændelser, idet forekomsten af alvorlige uønskede hændelser afspejler både behandlingseffekt og komplikationer forbundet med selve sygdommen. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (i.v./s.c.) er sammenlignelige, og interventionerne grupperes derfor samlet, se Tabel 5.1-7.

**Tabel 5.1-7: Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge**

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

#### 5.1.2.4 Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

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

Fravær af inflammation i tarmen er et vigtigt behandlingsmål for patienter med Crohns sygdom, idet mukosal heling associerer til et mildere forløb af Crohns sygdom. Fagudvalget finder dog, at de tilgængelige data er så sparsomme, at de ikke kan anvendes til vurdering af effektmålet, og effektmålet kan derfor ikke vurderes. Det tilgængelige data er præsenteret i bilag 7.

#### 5.1.2.5 Livskvalitet

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

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, idet patienternes livskvalitet forringes betragteligt ved aktiv Crohns sygdom. I protokollen havde fagudvalget ønsket data for livskvalitet opgjort med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget finder det dog også relevant at vurdere livskvalitet efter induktionsbehandling, dvs. ved 6-8 uger, og livskvalitetsdata ved denne tidshorisont er derfor også medtaget i vurderingen. Fagudvalget finder dog, at de

tilgængelige data er så fragmenterede og svært sammenlignelige, at de ikke kan anvendes til vurdering af effektmålet. Effektmålet livskvalitet kan derfor ikke vurderes. Det tilgængelige data er præsenteret i bilag 8.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningsgrundlaget er samlet set vurderet at være lav.

Til at evaluere evidensens kvalitet anvender Medicinrådet GRADE-metoden. GRADE beskriver tiltroen til effektestimaterne ud fra de fem domæner: risiko for bias, indirekthed, inkonsistens, unøjagtighed og andre overvejelser. Evidensens kvalitet sammenfattes ud fra de studier, som indgår i den samlede evidens for de enkelte effektmål. Evidensprofilerne og risiko for bias-profiler fremgår af bilag 9.

#### *Risiko for bias*

Cochranes *"Risk of bias tool"* anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 9. Overordnet set er risiko for bias moderat til lav for de inkluderede studier. Fire studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet *"Randomization proces"*. Tre studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet *"Deviations from the intended interventions"*. To studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet *"Selection of the reported results"*. Alle studier er blinde, og ingen studier rapporterer selektivt på effektmål.

#### *GRADE-vurderinger*

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

Med én undtagelse ligger evidensens kvalitet for de parvise sammenligninger mellem lægemidlerne og placebo i størrelsesordenen høj til lav, og evidensens kvalitet for de indirekte sammenligninger mellem lægemidlerne er lav. Samlet set vurderes evidensens kvalitet til at være lav.

#### 5.1.4 Fra evidens til anbefaling

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

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

Effektmålene endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) og livskvalitet specificeret i protokollen kunne ikke vurderes.

#### Anvend:

Fagudvalget vurderer, at adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab udgør klinisk ligeværdige behandlingsalternativer til BMSL-naive patienter med Crohns sygdom. Disse lægemidler kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.

Dette beror på, at der ved behandling med lægemidlerne ses god og sammenlignelig klinisk effekt baseret på andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Derudover er andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med lægemidlerne lav, og bivirkningsprofilerne for lægemidlerne vurderes at være sammenlignelige. Ustekinumab og vedolizumab viser god og sammenlignelig klinisk effekt baseret på andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. For adalimumab og infliximab foreligger der ikke data fra randomiserede kontrollerede undersøgelser vedrørende patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget vurderer dog, at den kliniske effekt vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling, frekvensen af alvorlige uønskede hændelser samt bivirkningsprofilen er sammenlignelig på tværs af alle lægemidlerne. Endvidere lægger fagudvalget vægt på, at der foreligger en lang klinisk erfaring med anvendelse af adalimumab og infliximab, som viser, at den kliniske effekt af disse lægemidler er sammenlignelig med den kliniske effekt af ustekinumab og vedolizumab. På denne baggrund indplacerer fagudvalget adalimumab og infliximab under "anvend".

Evidensens kvalitet for sammenligningsgrundlaget er samlet set vurderet til at være lav.

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

### 5.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er inkluderet 12 randomiserede kontrollerede studier og 12 artikler fra litteratursøgningen, se bilag 2, afsnit 12.2.3. Desuden blev EMAs produktresuméer konsulteret ved beskrivelsen af kendte og alvorlige bivirkninger.

Studiekarakteristika for de inkluderede studier samt populationernes baselinekarakteristika fremgår af bilag 3. Studierne er publiceret fra 2002-2018 og inkluderer randomiserede kontrollerede, dobbeltblindede og enkeltblindede studier, som primært er fase 2- og 3-studier. Patientpopulationerne er overordnet sammenlignelige i de inkluderede studier og i overensstemmelse med den danske patientpopulation.

## **5.2.2 Resultater pr. effektmål**

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

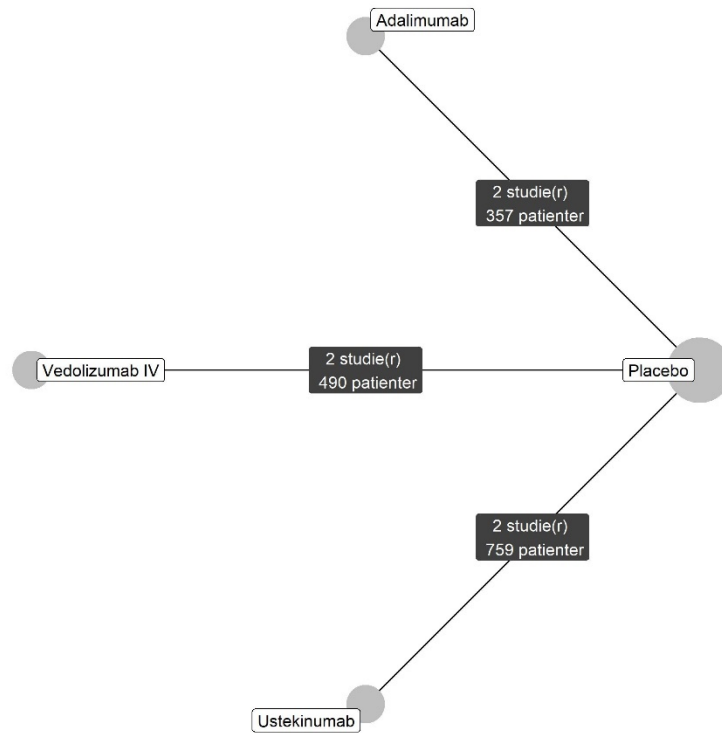
### **5.2.2.1 Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)**

Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) (kritisk) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Effektmålet er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 4-8 uger. Netværket for data er illustreret i Figur 5.2-1.

Netværksmetaanalysens P-scores og de relative effektestimater i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5.2-1. De enkelte effektestimater fremgår af bilag 5, Tabel 12.5-1 og Tabel 12.5-2.





**Figur 5.2-1: Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter**

**Tabel 5.2-1: Resultater for klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter**

Alternativ	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	3,00 [1,65; 5,42] (*)	0,91	14,9 [4,90; 33,14] (*)
Ustekinumab	2,33 [1,58; 3,45] (*)	0,73	10,0 [4,34; 18,34] (*)
Vedolizumab i.v.	1,41 [0,84; 2,34]	0,33	3,0 [-1,17; 10,04]
Placebo	-	0,03	-

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

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem hhv. adalimumab og ustekinumab og placebo. For adalimumab og ustekinumab ses desuden en statistisk signifikant absolut forskel sammenlignet med placebo, der overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, som defineret i protokollen.

Der ses ingen statistisk signifikante effektforskelle mellem lægemidlerne.

I litteraturgennemgangen er der for infliximab ikke identificeret data for behandlingserfarne patienter. I vurderingen har fagudvalget derfor valgt at inddrage data for klinisk remission efter induktionsbehandling for blandede populationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Disse data er præsenteret i afsnit 5.1.2, Tabel 5.1-2.

#### Vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter

Fagudvalget vurderer, at interventionerne inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling.

Denne inddeling er baseret på forskellene i de relative og absolutte effektforskelle mellem lægemidler og placebo samt den narrative fremstilling af data for blandede populationer. Fagudvalget vægter, at adalimumab og ustekinumab viser en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel ift. placebo. Fagudvalget finder, at lægemidlerne inden for hver gruppering er sammenlignelige, hvad angår klinisk effekt vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling.

For infliximab er der ikke fundet data vedr. klinisk remission efter induktionsbehandling for behandlingserfarne eller blandede populationer, og dette lægemiddel kan derfor ikke vurderes for dette effektmål. En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5.2-2.

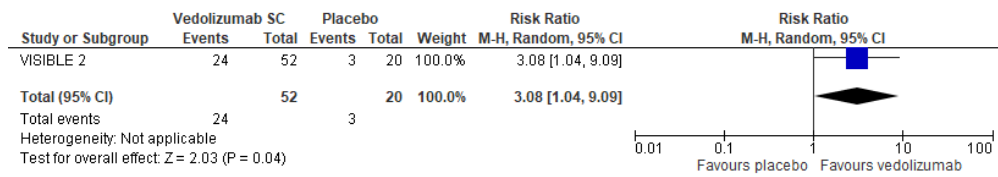
**Tabel 5.2-2: Gruppering af lægemidler vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe**

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Ustekinumab
2	Vedolizumab i.v.

#### **5.2.2.2 Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)**

Systemisk steroidfri remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (kritisk) hos BMSL-erfarne patienter

Effektmålet er analyseret med en direkte sammenlignende analyse af uge 52-data fra et enkelt inkluderet studie med re-randomiseret design. På baggrund af analysen ses der statistisk signifikant relativ forskel mellem vedolizumab s.c. og placebo. Den absolutte forskel mellem vedolizumab og placebo er beregnet til 31,1 procentpoint [95 % KI: 10,5-51,9] og er således klinisk relevant. Resultaterne for analysen er illustreret i Figur 5.2-2.



**Figur 5.2-2: Relativ risiko for systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Den relative risiko er beregnet ud fra en direkte sammenligning i et studie med re-randomiseret design**

I litteraturgennemgangen er der for vedolizumab i.v., adalimumab, ustekinumab og infliximab ikke identificeret data for behandlingserfarne patienter. For vedolizumab i.v. og ustekinumab er der dog identificeret studier, der rapporterer data for systemisk steroidfri remission for blandede populationer bestående af både BMSL-naive og -erfarne patienter. Disse data er præsenteret i afsnit 5.1.2, Tabel 5.1-4. Baseret på de tilgængelige data for blandede populationer vurderer fagudvalget, at der ikke kan ses klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne.

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

Baseret på de sparsomme data for erfarne patienter samt den narrative fremstilling af data for blandede populationer vurderer fagudvalget, at ustekinumab og vedolizumab er sammenlignelige ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling. For adalimumab og infliximab er der ikke fundet data vedr. systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling for behandlingserfarne eller blandede populationer, og disse lægemidler kan derfor ikke vurderes for dette effektmål. En oversigt over lægemidlerne kan ses i Tabel 5.2-3.

**Tabel 5.2-3: Gruppering af lægemidler vurderet ved systemisk steroidfri remission uge 52 hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge**

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

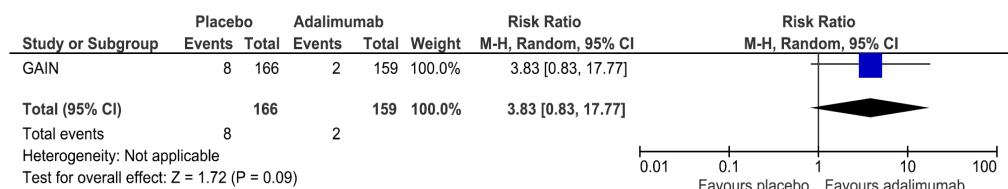
### 5.2.2.3 Bivirkninger

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

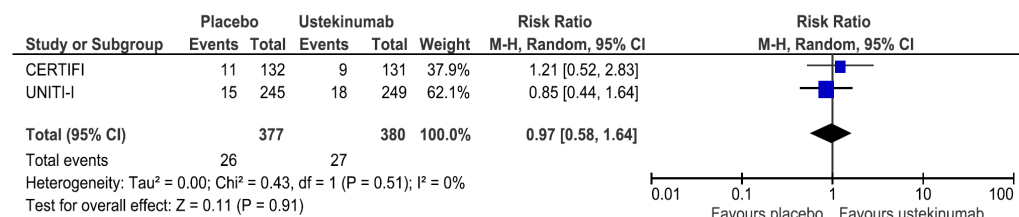
Alvorlige uønskede hændelser er analyseret med en indirekte sammenlignende analyse af data for uge 8 og ved længst mulig opfølgning (70 dage efter ophør i studiet) fra tre studier for hhv. adalimumab og ustekinumab.

På baggrund af den indirekte sammenlignende analyse ses der ingen statistisk signifikant forskel mellem adalimumab og ustekinumab (relativ risiko (RR): 0,22; 95 % KI: 0,04; 1,14).

Data for de direkte sammenligninger fremgår i Figur 5.2-3 og Figur 5.2-4.



**Figur 5.2-3: Relativ risiko for alvorlige uønskede hændelser hos BMSL-erfarne patienter, beregnet ud fra direkte sammenligninger i studier med enten *treat-through* eller re-randomiseret design**



**Figur 5.2-4: Relativ risiko for alvorlige uønskede hændelser hos BMSL-erfarne patienter, beregnet ud fra direkte sammenligninger i studier med enten *treat-through* eller re-randomiseret design**

I vurderingen af effektmålet har fagudvalget gjort sig de samme overvejelser som ved klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.2). Fagudvalget finder det derfor vanskeligt ud fra data at skelne mellem lægemidlets effekt på manifestationer af Crohns sygdom og alvorlige uønskede hændelser forårsaget af brug af selve lægemidlet.

Fagudvalget har som ved klinisk spørgsmål 1 valgt at inddrage hændelsesraterne for alvorlige uønskede hændelser i vurderingen af effektmålet. For adalimumab, ustekinumab og vedolizumab er fundet data for enten BMSL-erfarne eller blandede

populationer (bilag 6). Fagudvalget vurderer, at den rapporterede frekvens af alvorlige uønskede hændelser for interventionerne er sammenlignelig.

Der ser derfor ikke ud til at være klinisk relevante forskelle mellem adalimumab, ustekinumab og vedolizumab mht. forekomsten af alvorlige uønskede hændelser.

### **Kvalitativ gennemgang af bivirkninger**

En kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for de fire lægemidler kan ses i afsnit 5.1.2.

#### Vurdering af effektmålet bivirkninger hos patienter, der tidligere har modtaget behandling (BMSL-erfarne patienter)

Fagudvalget finder, at interventionerne ikke kan grupperes ift. bivirkninger målt ved andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser. Dette er baseret på den indirekte sammenligning mellem adalimumab og ustekinumab, den narrative fremstilling af frekvenserne for SAEs samt lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne.

Fagudvalget finder det vanskeligt at sammenligne frekvenserne for alvorlige uønskede hændelser, idet forekomsten af alvorlige uønskede hændelser afspejler både behandlingseffekt og komplikationer forbundet med selve sygdommen. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (i.v./s.c.) er sammenlignelige. Fagudvalget finder på den baggrund, at interventionerne bør grupperes samlet, se Tabel 5.2-3.

**Tabel 5.2-4: Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter). Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge**

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

#### 5.2.2.4 Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) (vigtig) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Fravær af inflammation i tarmen er et vigtigt behandlingsmål for patienter med Crohns sygdom, idet mukosal heling associerer til et mildere forløb af Crohns sygdom. Fagudvalget finder dog, at de tilgængelige data er så sparsomme, at de ikke kan anvendes til vurdering af effektmålet, og effektmålet kan derfor ikke vurderes. Det tilgængelige data er præsenteret i bilag 7.

#### 5.2.2.5 Livskvalitet

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

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, idet patienternes livskvalitet forringes betragteligt ved aktiv Crohns sygdom. I protokollen havde fagudvalget ønsket data for livskvalitet opgjort med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget finder det dog også relevant at vurdere livskvalitet efter induktionsbehandling, dvs. ved 6-8 uger, og livskvalitetsdata ved denne tidshorizont er derfor også medtaget i vurderingen. Fagudvalget finder dog, at de tilgængelige data er så fragmenterede og svært sammenlignelige, at de ikke kan anvendes til vurdering af effektmålet. Effektmålet livskvalitet kan derfor ikke vurderes. Det tilgængelige data er præsenteret i bilag 8.

#### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningsgrundlaget er samlet set vurderet at være moderat.

Til at evaluere evidensens kvalitet anvender Medicinrådet GRADE-metoden. GRADE beskriver tiltroen til effektestimaterne ud fra de fem domæner risiko for bias, indirekthed, inkonsistens, unøjagtighed og andre overvejelser. Evidensens kvalitet sammenfattes ud fra de studier, som indgår i den samlede evidens for de enkelte effektmål. Evidensprofilerne og risiko for bias-profiler fremgår af bilag 9.

##### Risiko for bias

Cochranes *"Risk of bias tool"* anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 9. Overordnet set er risiko for bias moderat til lav for de inkluderede studier. To studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet *"Randomization proces"*. Tre studier er vurderet til at have moderat risiko for bias for domænet *"Deviations from the intended interventions"*. To studier er vurderet til at have moderat

risiko for bias for domænet "Selection of the reported results". Alle studier er blindede, og ingen studier rapporterer selektivt på effektmål.

#### GRADE vurderinger

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

Med én undtagelse er evidensens kvalitet for de parvise sammenligninger mellem lægemidlerne og placebo i størrelsesordenen høj til lav, og evidensens kvalitet for de indirekte sammenligninger mellem lægemidlerne er i størrelsesordenen høj til lav. Samlet set vurderes evidensens kvalitet at være moderat.

#### 5.2.4 Fra evidens til anbefaling

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

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

Effektmålene endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) og livskvalitet som specificeret i protokollen kunne ikke vurderes.

#### Anvend:

Fagudvalget vurderer, at adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab udgør klinisk ligeværdige behandlingsalternativer til BMSL-erfarne patienter med Crohns sygdom. Disse lægemidler kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg.

Ved behandling med adalimumab og ustekinumab ses statistisk signifikant og klinisk relevant effekt baseret på andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling, sammenlignet med patienter, der modtager placebobehandling. En lavere andel af patienter i behandling med vedolizumab opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Fagudvalget finder dog, at den langsommere indsættende effekt ved behandling med vedolizumab er velkendt. For systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling ses sammenlignelig klinisk effekt af ustekinumab og vedolizumab, og fagudvalget vægter den langsigtede effekt af vedolizumab.

Der er i litteraturgennemgangen ikke fundet relevante data for behandling med infliximab blandt BMSL-erfarne patienter eller blandede populationer, som kan anvendes i vurderingen af effektmålene klinisk remission efter induktionsbehandling og systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling. Ligeledes er der ikke fundet relevante data for adalimumab, som kan indgå i vurderingen af systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling. Dog vurderer fagudvalget ud fra den betydelige kliniske erfaring med disse lægemidler, at adalimumab og infliximab har en høj klinisk effekt, som er sammenlignelig med effekten af ustekinumab og vedolizumab.

Andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser under behandling med lægemidlerne, er lav, og bivirkningsprofilerne for lægemidlerne vurderes at være sammenlignelige.

Evidensens kvalitet for sammenligningsgrundlaget er samlet set vurderet at være moderat.

## 6. Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

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

Fagudvalget bemærker:

- At beslutningsgrundlaget for valg af behandling baseres på randomiserede kontrollerede undersøgelser med relevante effektmål i relevante patientpopulationer og savner direkte "head to head"-sammenligninger af aktive behandlinger.
- Patienters præferencer vedrørende administrationsmåde, -interval og behandlingssted kan dog indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat.
- Ved vurdering af effekten i de gennemgåede kliniske undersøgelser er der for Crohns sygdom lagt vægt på opnåelse af remission efter induktionsbehandling (4-12 uger) og fastholdelse af steroidfri remission ved uge 52.
- Den publicerede evidens for infliximab for de udvalgte effektmål er sparsom. Imidlertid er den samlede kliniske erfaring for effekten af infliximab meget stor.
- At der kan være specifikke patientforhold (tidligere sygdom, andre sygdomme), der kan være af betydning for valg af BMSL-behandling.
- At effekten af behandling med BMSL kan være afhængig af anden immunosuppressiv behandling – hvilket også kan tages med i overvejelserne omkring valg af BMSL.



- På baggrund af de valgte kriterier for fagudvalgets vurdering afviger anbefalingen på nogle punkter fra nylige europæiske guidelines [36,37].

Colitis Crohn foreningen lægger vægt på:

- Der ved skift af lægemiddel lægges vægt på, at den samlede gavnlige effekt skal være større end byrden af bivirkninger.
- Patienten bør inddrages i behandlingsvalget.

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

## 7. Øvrige forhold

### 7.1 Initiering af behandling

BMSL-behandling kan initieres ved moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som ikke kan bringes i remission, eller som enten recidiverer under aftrapning af steroidbehandling eller ikke kan holdes i remission med immunosuppressiv behandling, og hvor kirurgi ikke foretrækkes.

Billediagnostisk vurdering (endoskopisk/radiologisk) anbefales mhp. at fastlægge sværhedsgrad af inflammation samt mulige komplikationer hos patienterne, som har svigt af konventionel behandling.

For patienter med andre autoimmune lidelser bør prioritering af lægemiddel tage udgangspunkt i patientens samlede sygdomsbillede.

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

### 7.2 Skift af behandling

Generelle forhold vedrørende skift af BMSL-behandling:

- Hvis et BMSL ikke har effekt (primært svigt), bør skift til et BMSL med anden virkningsmekanisme overvejes, eller patienten vurderes mhp. kirurgisk intervention.
- Ved sekundært svigt (dvs. tab af effekt efter initialt behandlingsrespons) kan intensivering med samme lægemiddel (dvs. afkortning af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis) forsøges. Der kan forsøges skift til BMSL med tilsvarende virkningsmekanisme, inden der overgås til BMSL med anden virkningsmekanisme.

For Crohns sygdom gælder desuden følgende forhold:

- Ved remission efter induktionsbehandling fortsættes behandlingen som vedligeholdelsesbehandling.
- Ved partiel respons af induktionsbehandling kan det overvejes at intensivere behandlingen (afkortning af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis).

### 7.3 Fortsat behandling eller seponering af behandling

Under vedligeholdelsesbehandling af Crohns sygdom bør vurdering af behandlingseffekt foretages minimum hver 26./52. uge. Ved sygdomsaktivitet bør aktuelle BMSL behandling optimeres (afkortning af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis) eller skift til anden BMSL behandling overvejes.

Hvis sygdommen er i længerevarende (minimum 6 – 12 måneder) remission (klinisk suppleret med endoskopi/billeddiagnostik og/eller biokemi) kan behandlingsintensitet af BMSL forsøges nedskaleret (f.eks. blandt patienter, der er intensiveret i behandling til anbefalet interval og dosis for vedligeholdelsesterapi), eller behandlingen kan helt ophøre under fortsat monitorering af sygdomsaktiviteten. Hvor længe patienter bør være i remission, før der gøres forsøg på behandlingsophør, er ikke baseret på klinisk kontrollerede studier. Dog synes langvarig klinisk/biomarkørmæssig remission samt eventuelt endoskopisk/billeddiagnostisk fravær af inflammation (især ved fistulerende Crohns sygdom) at være en forudsætning for, at patienten kan forblive i remission uden biologisk terapi.

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

Patientspecifikke forhold kan indicere behandling i en længerevarende periode. Generelt har det vist sig, at genoptagelse af anti-TNF-behandling efter en længere pause ikke er ledsaget af tab af effekt eller øget hyppighed af bivirkninger [38,39]. Genoptagelse af biologisk behandling medfører klinisk remission hos mere end 80 % af patienterne [40–43]. På den baggrund kan der ved længerevarende remission i luminal Crohns sygdom forsøges at ophøre med biologisk behandling under fortsat monitorering af sygdomsaktiviteten.

### 7.4 Interval- og dosisjustering

Inden for det første år aftager effekten af BMSL hos ca. hver 3. patient, og det gælder især for BMSL-erfarne patienter. Der findes ingen randomiserede undersøgelser vedrørende effekten af en dosisøgning, men systematiske litteraturreview af real-life data tyder på, at øgning af dosis eller nedsættelse af intervallet mellem doser har klinisk effekt [40,43,44].

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

Effekt af behandling og bivirkninger vurderes som minimum hver 3. måned på baggrund af symptomer, kliniske markører og biokemi.

STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease)-kriterierne [45] kan anvendes mhp. vurdering af effekt af behandling. Stride-kriterierne inkluderer *patient-reported outcomes* (PRO) og endoskopiske fund, hvor biomarkører (C-reaktivt protein/fæces calprotein) kan anvendes som supplement til vurdering af outcome.

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

Det overordnede klinisk- og patientrapporterede behandlingsmål er:

- Ophør af mavesmerter og normalisering af afføringsmønster samt inflammationsmarkører – samt endoskopisk remission (ingen ulcerationer ved ileokoloskopi) eller ingen tegn på inflammation ved billeddiagnostik. Dette er foreneligt med anbefalingerne fra the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD) angivet i både STRIDE I og STRIDE II [6,45].

## 7.6 Terapeutisk drug monitorering (TDM)

I den daglige klinik justeres dosis eller dosisinterval af BMSL ud fra effekt, dvs. klinik, paraklinik og billeddiagnostik inklusive endoskopi. Flere retrospektive undersøgelser samt post-hoc undersøgelser af behandlingsstudier med infliximab, adalimumab, vedolizumab og ustekinumab har vist en positiv korrelation mellem opnåelse af klinisk effekt og serumkoncentrationer af BMSL målt umiddelbart før næste dosis (dalværdien). På baggrund af dette er der i artikler foreslået et "terapeutisk niveau" for flere af præparaterne, men hvorvidt dalværdien blot er en prognostisk parameter, eller om behandlingseffekten faktisk vil kunne forbedres ved en optimering af koncentrationen, er ikke afklaret [46]. To forsøg med optimering af dalværdien af infliximab hos patienter med IBD (både patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa) viste ingen klinisk effekt af en sådan optimering på steroid-fri remission [47,48]. En ikke-blindet, randomiseret, pædiatrisk undersøgelse af optimering af adalimumab-dosis, på baggrund af dalværdier (proaktiv justering) hos patienter med Crohns sygdom, viste en signifikant positiv effekt på steroidfri klinisk remission [49]. Resultaterne er således ikke entydige, og proaktiv TDM kan derfor for nuværende ikke anbefales uden for kliniske forsøg.

Tilstedeværelse af antistof mod BMSL (*antidrug-antibody*, ADA) kan øge risiko for tab af effekt [50] og for infusionsreaktioner [51]. Tilstedeværelse og koncentrationen kan dog variere fra måling til måling hos den enkelte patient, og måling af ADA kan for nærværende ikke anbefales anvendt til klinisk beslutningstagen.

## 8. Klinisk sammenligningsgrundlag

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

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

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer mod lægemidlet, tidligere bivirkninger, samtidig steroidbehandling, graviditet osv. Fagudvalget vurderer, at denne gruppe højst udgør 30 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 70 % af patienterne. Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 75 kg<sup>6</sup>. Fagudvalget vurderer, at ca. 4500 patienter er i BMSL-behandling i Danmark<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at der er min. 1250 patienter, der begynder behandling med BMSL om året i Danmark<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at ca. en tredjedel af nystartede patienter vil opleve aftagende effekt af behandlingen inden for det første år. Dette nødvendiggør intensivering af behandling eller skift af BMSL. Fagudvalget har intet skøn over antallet af patienter, der årligt ophører med behandling.

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

For alle lægemidler med enten s.c.- eller i.v.-doseringsform anvendes der ved manglende effekt eller faldende respons afkortning af interval eller dosisøgning, og dosis følger dermed ændringerne i sygdomsbilledet.

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

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor.

---

<sup>6</sup> Data er opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med Crohns sygdom.

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

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

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

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

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

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem adalimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer mod lægemidlet, tidligere bivirkninger, samtidig steroidbehandling, graviditet osv. Fagudvalget vurderer, at denne gruppe højst udgør 30 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 70 % af patienterne.

Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 75 kg<sup>7</sup>. Fagudvalget vurderer, at mindst 4500 patienter er i BMSL-behandling om året i Danmark<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at der er mindst 300 BMSL-erfarne patienter, der opstartes i behandling med BMSL-behandling om året i Danmark. Fagudvalget vurderer, at en betragtelig del af de erfarne patienter vil skifte behandling over tid, men det præcise antal kan ikke vurderes. Fagudvalget har intet skøn over antallet af patienter, der årligt ophører med behandling.

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

For alle lægemidler med enten s.c.- eller i.v.-doseringsform anvendes der ved manglende effekt eller faldende respons afkortning af interval eller dosisøgning, og dosis følger dermed ændringerne i sygdomsbilledet.

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

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor.

---

<sup>7</sup> Data er opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med Crohns sygdom.

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

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

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

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

## 9. Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2017.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590–605.
3. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
5. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(3):300–5.
6. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38.
7. 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.
8. Malham M, Jakobsen C, Vester-Andersen MK, Lo B, Paerregaard A, Vind I, et al. Paediatric onset inflammatory bowel disease is a distinct and aggressive phenotype—a comparative population-based study. *GastroHep*. 2019;1(6):266–73.
9. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-Iassen I, et al. Guideline biologisk behandling. 2013;1–13.
10. Larsen MD, Qvist N, Nielsen J, Kjeldsen J, Nielsen RG, Nørgård BM. Use of Anti-TNF $\alpha$  Agents and Time to First-time Surgery in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(6):650–6.
11. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1.
12. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029–36.
13. LÉmann M, Mary J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier JC, et al. Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn's Disease Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1054–61.
14. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods*. 2012;3(4):312–24.



15. R Core Team. A language and environment for statistical computing. [internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.r-project.org/>
16. Rucker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. R package version 1.1-0. [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://cran.r-project.org/package=netmeta>
17. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:58.
18. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010;29(7–8):932–44.
19. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1102–11.
20. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60.
21. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1130–41.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711–21.
23. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - vedolizumab. 2020.
24. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - adalimumab. 2020.
25. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - infliximab. 2019.
26. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - ustekinumab. 2020.
27. Belard E, Bryld LE, Dahlerup JF, Gerstoft J, Kjeldsen J, Nordgaard-Lassen I, et al. Retningslinjer for screening , profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa. 2014.
28. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs , Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):771–87.
29. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut*. 2009;58(8):1033–9.
30. Rahier JF, Buche S, Biroulet LP, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe Skin Lesions Cause Patients With Inflammatory Bowel Disease to Discontinue Anti – Tumor Necrosis Factor Therapy. *YJCGH*. 2020;8(12):1048–55.
31. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience.

- Am J Gastroenterol. 2003;98(6):1315–24.
32. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johans J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–28.
  33. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(2):218–21.
  34. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019;36(11):2986–96.
  35. Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12).
  36. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4–22.
  37. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1–106.
  38. Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, et al. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(10):820–6.
  39. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of Anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4773–8.
  40. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):63–79.
  41. Singh S, George J, Boland BS, Castele N Vande, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with Inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(6):635–43.
  42. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613–23.
  43. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):17–31.
  44. Einarson TR, Bereza BG, Ying Lee X, Lelli F. Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(8):1433–49.

45. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–83.
46. Vermeire S, Dreesen E, Papamichael K, Dubinsky MC. How, When, and for Whom Should We Perform Therapeutic Drug Monitoring? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1291–9.
47. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320–9.
48. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343–51.
49. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985–96.
50. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40–7.
51. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):1–6.
52. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel J-F, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045–58.
53. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(8):883–95.
54. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323–33.
55. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232–9.
56. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618–27.
57. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with

- Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(2):160–73.
58. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402–13.
  59. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541–9.
  60. Geboes K, Rutgeerts P, Opendakker G, Olson A, Patel K, Wagner CL, et al. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(11):1741–54.
  61. Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The Effects of Infliximab Maintenance Therapy on Health-Related Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2232–8.
  62. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829–38.

# 10. Sammensætning af fagudvalg

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

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

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

#### Sammensætning af fagudvalg

Charlotte Nielsen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

## 11. Versionslog

#### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet

## 12. Bilag

### 12.1 Bilag 1: Kliniske spørgsmål

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

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

#### 12.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

##### **Population**

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

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

Vedolizumab  
Infliximab  
Adalimumab  
Ustekinumab.

##### **Komparator**

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

##### **Effektmål**

Angivet i Tabel 12.1-1.

#### 12.1.2 Klinisk spørgsmål 2

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

##### **Population**

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

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

Vedolizumab

Infliximab  
Adalimumab  
Ustekinumab.

### Komparator

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

### Effektmål

Angivet i Tabel 12.1-1.

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

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

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



## 12.2 Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af studier

### 12.2.1 Søgestreng

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

#	Søgetermer	Resultater
1	Crohn Disease/ use medall	37880
2	(crohn or crohns or crohn's).ti,ab. use medall	44755
3	(jejunoileitis or ileitis or ileocolitis).ti,ab. use medall	2496
4	((regional* or granulomatous) adj2 (colitis or enterocolitis or enteritis)).ti,ab. use medall	1608
5	1 or 2 or 3 or 4	54644
6	Adalimumab/ use medall	4985
7	(adalimumab or Humira* or Amjevita* or Amgevita* or Cyltezo* or Halimatoz* or Hyrimoz* or Imraldi* or Solymbic* or Trudexa*).ti,ab. use medall	6342
8	((D2E7 adj1 antibod*) or abp 501 or abp501).ti,ab. use medall	26
9	Infliximab/ use medall	837
10	(infliximab or Remicade* or Inflectra* or Remsima* or Flixabi* or Ixifi* or Renflexis* or Zessly*).ti,ab. use medall	(11579
11	("pf 06438179" or pf 6438179 or pf06438179 or pf6438179 or CT-P13).ti,ab. use medall	200
12	Ustekinumab/ use medall	911
13	(ustekinumab or Stelara* or Stellara* or Sterrara* or Suterara*).ti,ab. use medall	1686
14	(CNTO 1275 or CNTO1275).ti,ab. use medall	16
15	vedolizumab.nm. use medall	394
16	(vedolizumab or Entyvio* or Kynteles*).ti,ab. use medall	707
17	(MLN02 or "MLN 02" or LDP02 or "LDP 02" or MLN0002 or "MLN 0002" or LDP0002 or "LDP 0002").ti,ab. use medall	29
18	or/6-17	19473
19	5 and 18	5059

#	Søgetermer	Resultater
20	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall	171994
21	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use medall	69416
22	systematic review.pt. use medall	116871
23	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt.) use medall	219634
24	(data adj2 extract*).ab. use medall	54997
25	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use medall	43134
26	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall	16437
27	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus)).ti,ab. use medall	30612
28	or/20-27	365984
29	limit 28 to yr="2014-current"	184662
30	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. use medall	583002
31	(randomi?ed or randomly or placebo).ab. use medall	901267
32	(clinical trials as topic.sh. or trial.ti.) use medall	382094
33	or/30-32	1286374
34	((review or systematic review or meta-analysis).pt. or (review or meta-analysis).ti.) use medall	2810748
35	33 not 34	1086157
36	19 and 29	155
37	19 and 35	387
38	36 or 37	534
39	(exp animals/ not humans/) use medall	4642721

#	Søgetermer	Resultater
40	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Observational Study or Practice Guideline).pt. use medall	3912925
41	case report.ti. use medall	227401
42	((child* or pediatric* or paediatric*).ti. not adult.ti) use medall	880781
43	or/39-42	9240587
44	38 not 43	468
45	(Crohn disease/ or colon Crohn disease/) use oomezd	87834
46	(crohn or crohns or crohn's).ti,ab. use oomezd	76201
47	(jejunoileitis or ileitis or ileocolitis).ti,ab. use oomezd	3175
48	((regional* or granulomatous) adj2 (colitis or enterocolitis or enteritis)).ti,ab. use oomezd	1042
49	or/45-48	99162
50	adalimumab/ use oomezd	31993
51	(adalimumab or Humira* or Amjevita* or Amgevita* or Cyltezo* or Halimatoz* or Hyrimoz* or Imraldi* or Solymbic* or Trudexa*).ti,ab. use oomezd	17550
52	((D2E7 adj1 antibod*) or abp 501 or abp501).ti,ab. use oomezd	73
53	infliximab/ use oomezd	48782
54	(infliximab or Remicade* or Inflectra* or Remsima* or Flixabi* or Ixifi* or Renflexis* or Zessly*).ti,ab. use oomezd	25309
55	("pf 06438179" or pf 6438179 or pf06438179 or pf6438179 or CT-P13).ti,ab. use oomezd	510
56	ustekinumab/ use oomezd	6280
57	(ustekinumab or Stelara* or Stellara* or Sterrara* or Suterara*).ti,ab. use oomezd	3731
58	(CNTO 1275 or CNTO1275).ti,ab. use oomezd	21
59	vedolizumab/ use oomezd	3088
60	(vedolizumab or Entyvio* or Kynteles*).ti,ab. use oomezd	2251

#	Søgetermer	Resultater
61	(MLN02 or "MLN 02" or LDP02 or "LDP 02" or MLN0002 or "MLN 0002" or LDP0002 or "LDP 0002").ti,ab. use oomezd	53
62	or/50-61	64882
63	49 and 62	18479
64	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oomezd	213560
65	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oomezd	60776
66	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/) use oomezd	350755
67	"randomized controlled trial (topic)"/ use oomezd	170682
68	(data adj2 extract*).ab. use oomezd	75680
69	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use oomezd	53556
70	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus)).ti,ab. use oomezd	39223
71	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd	15302
72	or/64-71	546187
73	limit 72 to yr="2014-current"	334787
74	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oomezd	2251184
75	(review.pt. or (systematic review or meta-analysis).ti.) use oomezd	2631181
76	74 not 75	2034106
77	63 and 73	819
78	63 and 76	1577
79	77 or 78	2275

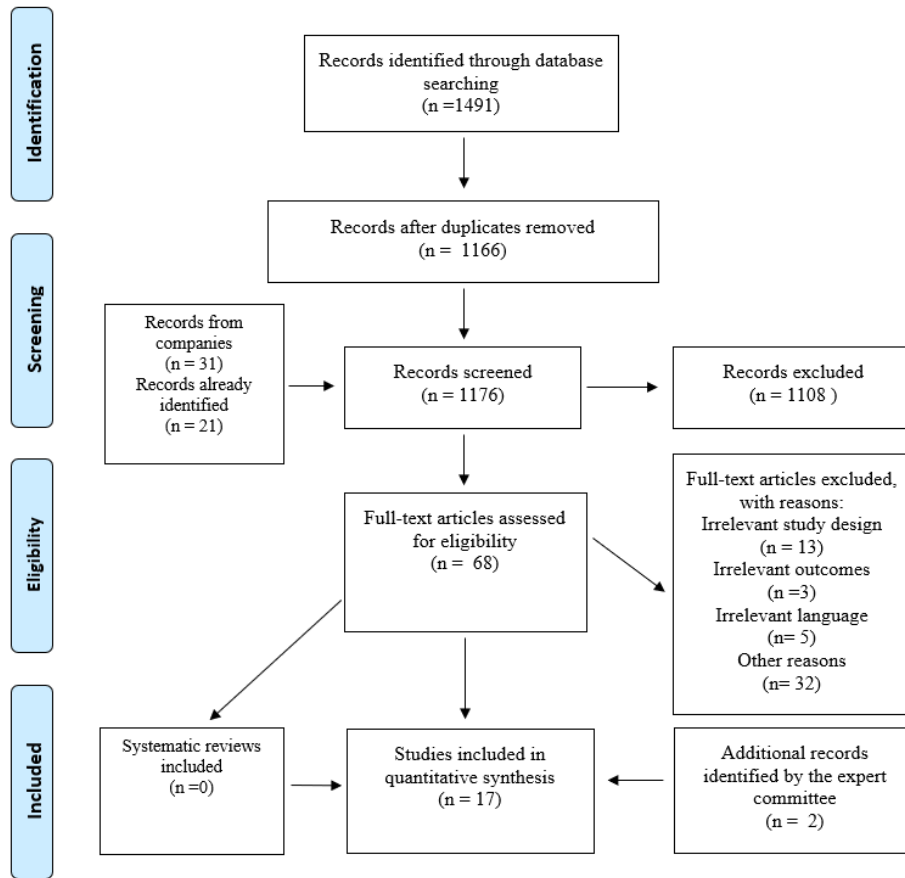
#	Søgetermer	Resultater
80	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6329277
81	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt. use oomezd	6913452
82	conference abstract.st. use oomezd	3611873
83	(case report/ or case report.ti.) use oomezd	2433406
84	(editorial/ or letter/ or note/ or practice guideline/ or observational study/) use oomezd	2879483
85	((child* or pediatric* or paediatric*).ti. not adult.ti) use oomezd	1033734
86	or/80-85	15630833
87	79 not 86	956
88	44 or 87	1424
89	remove duplicates from 88	1062

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

#	Søgetermer	Resultater
1	[mh "Crohn Disease"]	1431
2	("Crohn disease" or "colon Crohn disease"):kw	3469
3	(crohn or crohns or crohn's):ti,ab	4378
4	(jejunoileitis or ileitis or ileocolitis):ti,ab	104
5	((regional* or granulomatous) near/1 (colitis or enterocolitis or enteritis)):ti,ab	33
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4774
7	[mh Adalimumab]	596
8	(adalimumab or Humira* or Amjevita* or Amgevita* or Cyltezo* or Halimatoz* or Hyrimoz* or Imraldi* or Solymbic* or Trudexa*):ti,ab,kw	2932
9	((D2E7 next antibod*) or abp 501 or abp501):ti,ab	34

#	Søgetermer	Resultater
10	[mh Infliximab]	662
11	(infliximab or Remicade* or Inflectra* or Remsima* or Flixabi* or Ixifi* or Renflexis* or Zessly*):ti,ab,kw	2452
12	("pf 06438179" or "pf 6438179" or pf06438179 or pf6438179 or "CT P13"):ti,ab	123
13	[mh Ustekinumab]	131
14	(ustekinumab or Stelara* or Stellara* or Sterrara* or Suterara*):ti,ab,kw	697
15	("CNTO 1275" or CNTO1275):ti,ab	40
16	(vedolizumab or Entyvio* or Kynteles*):ti,ab,kw	369
17	(MLN02 or "MLN 02" or LDP02 or "LDP 02" or MLN0002 or "MLN 0002" or LDP0002 or "LDP 0002"):ti,ab	26
18	{or #7-#17}	5524
19	#6 AND #18	1277
20	("conference abstract" OR review OR note):pt	189135
21	NCT*:au	145577
22	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	275249
23	#20 or #21 or #22	464483
24	#19 NOT #23 in Trials	449
25	(child* or paediatric* or pediatric*):ti not adult*:ti	73575
26	#24 not #25 in Trials	412
27	#19 NOT #23 in Cochrane Reviews	17
28	<b>#26 or #27</b>	<b>429</b>

### 12.2.2 Prisma-flowdiagram



### 12.2.3 Inkluderede studier

Nr.	Reference	Studienavn	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2
1	Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2003;98(10):2232-2238. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07674.x	ACCENT I	Naive	
2	Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(20):1946-1960. doi:10.1056/NEJMoa1602773	UNITI-1		Erfarne
3	Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. <i>Lancet.</i> 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4	ACCENT I	Naive	
4	Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. <i>Gastroenterology.</i> 2006;130(2):323-591. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.030	CLASSIC I	Naive	
5	Lémann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. <i>Gastroenterology.</i> 2006;130(4):1054-1061. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.014	NA	Naive	
6	Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. <i>Gastroenterology.</i> 2004;126(2):402-413. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.014	ACCENT I	Naive	
7	Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. <i>Gastroenterology.</i> 2012;142(5):1102-1111.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.01.035	EXTEND	Naive Blandet	Erfarne Blandet



Nr.	Reference	Studienavn	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2
8	Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. <i>Gastroenterology</i> . 2018;155(4):1045-1058. doi:10.1053/j.gastro.2018.06.035	IM-UNITI	Blandet	Blandet
9	Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2007;146(12):829-838. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159	GAIN		Erfarne
10	Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. <i>Gut</i> . 2007;56(9):1232-1239. doi:10.1136/gut.2006.106781	CLASSIC II	Naive	
11	Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> . 2008;135(4):1130-1141. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.014	NA	Blandet	Blandet
12	Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. <i>N Engl J Med</i> . 2012;367(16):1519-1528. doi:10.1056/NEJMoa1203572	CERTIFI		Erfarne
13	Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739	GEMINI 2	Blandet	Blandet Erfarne
14	Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. <i>Gastroenterology</i> . 2014;147(3):618-627.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.008	GEMINI 3	Blandet Naive	Blandet Erfarne

Nr.	Reference	Studienavn	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2
15	Sands BE, Han C, Gasink C, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. <i>J Crohns Colitis</i> . 2018;12(8):883-895. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy055	UNITI-1, UNITI-2 og IM-UNITI	Naive	Blandet Erfarne
16	Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. <i>N Engl J Med</i> . 1997;337(15):1029-1035. doi:10.1056/NEJM199710093371502	NA	Naive	
17	Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis</i> . 2012;6(2):160-173. doi:10.1016/j.crohns.2011.07.013	NA	Naive Blandet	Erfarne Blandet

## 12.3 Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
UNITI-1, UNITI-2	RCT, Treat-through	Ustekinumab	Intravenøs	130 mg el. 6 mg/kg (samlet)	NA	155	40,3 ± 12,91	IA	68 (43,9)	IA	IA	11,4 ± 9,79	318,8 ± 62,11	IA	IA	IA	IA
NCT013693 29, NCT013693 42		Placebo	NA	NA	NA	97	40,2 ± 13,58	IA	51 (52,6)	IA	IA	10,7 ± 9,00	306,7 ± 61,38	IA	IA	IA	IA
Fase 3																	
Rutgeerts 2018 [52]																	
IM-UNITI	RCT, Re-randomiseret design. Respondere fra UNITI-1 og 2 re-randomiseres ved uge 6	Ustekinumab	Subkutan	NA	90 mg hver 12. uge el. 90 mg hver 8. uge (samlet)	46	39,5 ± 14,45	IA	17 (37,0)	IA	IA	10,0 ± 9,8	317,7 ± 64,83	IA	IA	IA	IA
NCT013693 55		Placebo	NA	NA	NA	24	40,5 ± 12,10	IA	12 (50,0)	IA	IA	12,1 ± 10,31	329,2 ± 64,52	IA	IA	IA	IA
Fase 3																	
Rutgeerts 2018 [52]																	
UNITI-1	RCT, treat-through design	Ustekinumab	Intravenøs	130 mg	NA	245	37,4 ± 11,8	IA	98 (40,0)	68,4 ± 17,4	IA	11,8 ± 8,3	321,0 ± 64,7	IA	121 (49,4)	74 (30,2)	243 (99,2)

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m2/kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
NCT013693 29	Fase 3	Ustekinumab	Intravenøs	6 mg/kg	NA	249	37,3 ± 12,5	IA	101 (40,6)	69,5 ± 19,5	IA	12,7 ± 9,2	327,6 ± 62,0	IA	108 (43,4)	78 (31,3)	246 (98,8)
Feagan 2016 [25]		Placebo	NA	NA	NA	247	37,3 ± 11,8	IA	118 (47,8)	71,5 ± 17,7	IA	12,1 ± 8,4	319,0 ± 59,7	IA	111 (44,9)	81 (32,8)	246 (99,6)
UNITI-2	RCT, treat-through design	Ustekinumab	Intravenøs	130 mg	NA	209	39,1 ± 13,8	IA	104 (49,8)	74,4 ± 21,3	IA	8,7 ± 8,5	304,1 ± 57,0	IA	80 (38,3)	74 (35,4)	IA
NCT013693 42		Ustekinumab	Intravenøs	6 mg/kg	NA	209	38,4 ± 13,1	IA	90 (43,1)	71,9 ± 18,8	IA	8,7 ± 8,4	302,2 ± 58,9	IA	92 (44,0)	72 (34,4)	IA
Feagan 2016		Placebo	NA	NA	NA	210	40,2 ± 13,1	IA	99 (47,1)	74,0 ± 19,9	IA	10,4 ± 9,8	302,2 ± 61,7	IA	75 (35,7)	73 (34,8)	IA
IM-UNITI	RCT, Re-randomiseret design. Respondere fra UNITI-1 og 2 re-randomiseres ved uge 6	Ustekinumab	Subkutan	NA	90 mg hver 12. uge	132	37,9 ± 13,2	IA	56 (42,4)	70,6 ± 16,9	IA	10,3 ± 8,7	320,4 ± 66,7	IA	58 (43,9)	52 (39,4)	59 (44,7)
NCT013693 55		Ustekinumab	Subkutan	NA	90 mg hver 8. uge	132	38,6 ± 13,7	IA	58 (43,9)	70,0 ± 19,6	IA	9,5 ± 8,7	313,1 ± 58,0	IA	64 (48,5)	44 (33,3)	58 (43,9)
Feagan 2016 [25]		Placebo	NA	NA	NA	133	39,5 ± 12,7	IA	59 (44,4)	72,3 ± 17,3	IA	10,6 ± 9,5	319,1 ± 60,8	IA	59 (44,4)	47 (35,3)	61 (45,9)

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Biologisk beh., n (%)	
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold													
UNITI-1  NCT013693 29  Fase 3  Sands 2018 [53]	RCT, treat-through design	Ustekinumab	Intra- venøs	130 mg	NA	245	NR	IA	IA	IA	IA	IA	IA	119,5 ± 29,47	IA	IA	IA	
		Ustekinumab	Intra- venøs	6 mg/kg	NA	249	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	118,2 ± 26,64	IA	IA	IA
		Placebo	NA	NA	NA	247	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	120,0 ± 29,27	IA	IA	IA
UNITI-2  NCT013693 42  Fase 3  Sands 2018 [53]	RCT, treat-through design	Ustekinumab	Intra- venøs	130 mg	NA	209	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	118,2 ± 30,99	IA	IA	IA	
		Ustekinumab	Intra- venøs	6 mg/kg	NA	209	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	122,8 ± 31,62	IA	IA	IA
		Placebo	NA	NA	NA	209	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	122,7 ± 31,32	IA	IA	IA
IM-UNITI  NCT013693 55  Fase 3  Sands 2018 [53]	RCT, Re-randomiseret design. Respondere fra UNITI-1 og 2 re-randomiseres ved uge 6	Ustekinumab	Sub- kutan	-	90 mg hver 12. uge	129	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	165,8 ± 32,82	IA	IA	IA	
		Ustekinumab	Sub- kutan	-	90 mg hver 8. uge	128	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	170,5 ± 29,33	IA	IA	IA
		Placebo	NA	NA	NA	131	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	163,6 ± 31,76	IA	IA	IA

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
IA  NCT00265122  Sandborn 2008 [21]	RCT. Treat-through indtil uge 8. herefter cross-over	Placebo → Ustekinumab	Subkutan	Uge 0, 1, 2, 3	90 mg uge 8, 9, 10, 11	26	37 ± 14	IA	15 (58)	76 ± 18	IA	13 ± 11	292 ± 40	IA	21 (81)	10 (39)	16 (62)
		Ustekinumab → Placebo	Subkutan	90 mg uge 0, 1, 2, 3	Uge 8, 9, 10, 11	25	37 ± 13	IA	15 (60)	73 ± 16	IA	12 ± 10	311 ± 80	IA	19 (76)	5 (20)	14 (56)
		Placebo → Ustekinumab	Intravenøs	Uge 0, 1, 2, 3	4,5 mg/kg uge 8	27	44 ± 11	IA	13 (48)	83 ± 27	IA	11 ± 9	316 ± 56	IA	19 (70)	10 (37)	11 (41)
	RCT. Treat-through indtil uge 8, herefter cross-over	Ustekinumab → Placebo	Intravenøs	4,5 mg/kg uge 0	Uge 8, 9, 10, 11	26	43 ± 12	IA	14 (54)	78 ± 24	IA	13 ± 13	325 ± 66	IA	20 (77)	10 (39)	8 (31)
		Ustekinumab	Subkutan	90 mg uge 0, 1, 2, 3	-	14	47 ± 14	IA	8 (57)	75 ± 18	IA	13 ± 11	314 ± 69	IA	10 (71)	8 (62)	14 (100)
			Intravenøs	4,5 mg/kg uge 0	-	13	43 ± 11	IA	5 (39)	71 ± 20	IA	13 ± 9	333 ± 67	IA	11 (85)	14 (52)	13 (100)
CLASSIC I  IA  IA	RCT. Treat-through design	Adalimumab	subkutan	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2	NA	76	39 ± 11	IA	36 (47)	78 ± 18	IA	IA	295 ± 52	127 (37–192)*	12 (16)	22 (29)	IA
		Adalimumab	Subkutan	80 mg i uge 0, 40 mg i uge 2	NA	75	38 ± 12	IA	25 (33)	74 ± 20	IA	IA	301 ± 61	128 (63–200)*	20 (27)	21 (28)	IA

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
Hanauer 2006 [54]		Adalimumab	Subkutan	40 mg i uge 0, 20 mg i uge 2	NA	74	39 ± 13	IA	39 (53)	75 ± 16	IA	IA	299 ± 57	129 (81–218)*	11 (15)	23 (31)	IA
		Placebo	Subkutan	NA	NA	74	37 ± 13	IA	37 (50)	74 ± 19	IA	IA	296 ± 60	131 (52–200)*	17 (23)	22 (30)	IA
CLASSIC II IA IA	RCT. Re-randomiseret design (respondere fra CLASSIC I re-randomiseres ved uge 4)	Adalimumab	Subkutan	NA	40 mg hver anden uge	19	34 ± 12	IA	7 (37)	69 ± 19	IA	7,73 ± 6,5	106 ± 33	188 (128–213)*	8 (47)	4 (21)	IA
Sandborn 2007 [55]		Adalimumab	Subkutan	NA	40 mg 1 gang ugentligt	18	38 ± 10	IA	9 (50)	72 ± 20	IA	9,13 ± 9,8	88 ± 50	200 (138–216)*	9 (50)	5 (28)	IA
		Adalimumab	Subkutan	NA	Open-label cohort: 40 mg hver anden uge	204	40 ± 12	IA	100 (49)	77 ± 18	IA	9,58 ± 8,8	245 ± 73	149 (58–216)*	74 (36)	67 (33)	IA
		Placebo	Subkutan	NA	NA	18	36 ± 13	IA	6 (33)	70 ± 13	IA	8,24 ± 8,3	107 ± 62	191 (138–224)*	10 (56)	3 (17)	IA

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ-score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
EXTEND  IA  IA  Rutgeerts 2012 [19]	RCT. Treat-through design	Adalimumab	Subkutan	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2	40 mg hver anden uge	64	37,1 ± 11,1	59 (92,2)	40 (62,5) §	70,6 ± 16,1	IA	10,4 ± 8,0	318,7 ± 68,6	IA	9 (14,1)	28 (43,8)	30 (46,9)
		Placebo	Subkutan	NA	NA	65	37,2 ± 12,6	60 (92,3)	41 (63,1) §	71,4 ± 16,7	IA	9,8 ± 8,4	321,1 ± 72,1	IA	25 (38,5)	25 (38,5)	37 (56,9)
GEMINI 2  NCT00783692  Fase 3  Sandborn 2013 [22]	RCT, Re-randomiseret design (kohorte 1), responders overgår til vedligehold	Vedolizumab	Intravenøs	300 mg uge 0/2	300 mg hver 4. el. 8. uge eller placebo	220	36,3 ± 11,6	182 (82,7)	105 (47,7)	67,1 ± 19,1	IA	9,2 ± 8,2	327 ± 71	IA	67 (30,5)	37 (16,8)	111 (50,5)
		Vedolizumab	Intravenøs	OL: 300 mg uge 0/2	300 mg hver 4. el. 8. uge eller placebo	747	35,6 ± 12,0	689 (92,2)	346 (46,3)	70,8 ± 19,6	IA	9,2 ± 7,6	322 ± 67	IA	269 (36,0)	119 (15,9)	506 (67,7)
	RCT, Re-randomiseret design (kohorte 1)	Placebo	NA	NA	NA	148	38,6 ± 13,2	124 (83,8)	69 (46,6)	68,7 ± 18,9	IA	8,2 ± 7,8	325 ± 78	IA	45 (30,4)	25 (16,9)	72 (48,6)
GEMINI 3	RCT. Treat-through design	Vedolizumab, erfarne	Intravenøs	300 mg uge 0/2/6		158	37,5 (20–69) *	IA	90 (57) §	70,3 (40–144) **	23,3 (15–43) *	9,4 (0,5–41,8) *	316,1 ± 52,6	IA	86 (54)	43 (27)	158 (100)



Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Pati- ter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethni- citet, hvide, n (%)	Køn, mænd , n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m2/kg , gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ- score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Bio- logisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Admini- stration	Dosis, induktion	Dosis, vedlige- hold												
NCT012241 71		Vedolizumab, naive	Intra- venøs	300 mg uge 0/2/6		51	35,7 (20- 64) *	IA	28 (55) §	67,1 (40- 99) **	22,6 (16- 33) *	4,7 (0,3- 40,8) *	307,3 ± 54,8	IA	24 (47)	28 (55)	-
Fase 3																	
Sands 2014 [56]		Vedolizumab, samlet	Intra- venøs	300 mg uge 0/2/6		209	36,9 (20- 69) *	IA	118 (56) §	69,5 (40- 144) **	23,3 (15- 43) *	8,4 (0,3- 41,8) *	313,9 ± 53,2	IA	110 (53)	71 (34)	158 (76)
		Placebo, erfarne	NA	NA		157	36,6 (19- 77) *	IA	95 (61) §	71,2 (41- 125) **	23,3 (15- 48) *	9,6 (1,0- 42,9) *	306,1 ± 55,4	IA	85 (54)	42 (27)	157 (100)
		Placebo, naive	NA	NA		50	30,6 (19- 60) *	IA	23 (46) §	71,7 (43- 147) **	22,9 (17- 43) *	*4,4 (0,3- 24,8) *	286,1 ± 51,1	IA	23 (46)	27 (54)	-
		Placebo, samlet	NA	NA		207	34,8 (19- 77) *	IA	118 (57) §	71,3 (41- 147) **	23,3 (15- 48) *	8,0 (0,3- 42,9) *	301,3 ± 55,0	IA	108 (52)	69 (33)	157 (76)
CERTIFI  NCT007716 67	RCT. Treat-through design	Ustekinumab	Intra- venøs (induk- tion); sub- kutan (vedlige- hold)	1 mg/kg i uge 0	90 mg i uge 8 og 16	131	38,8 ± 12,0	IA	48 (36,6)	72,4 ± 18,7	NR	12,2 ± 7,4	318,5 ± 62,4	IA	59 (45,0)	33 (25,2)	64 (48,9)
Fase 2b																	

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Pati- ter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethni- citet, hvide, n (%)	Køn, mænd , n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg , gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ- score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Bio- logisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Admini- stration	Dosis, induktion	Dosis, vedlige- hold												
Sandborn 2012 [32]		Ustekinumab	Intra- venøs (induk- tion); sub- kutan (vedlige- hold)	3 mg/kg i uge 0	90 mg i uge 8 og 16	132	38,2 ± 12,6	IA	57 (43,2)	72,4 ± 19,5	NR	12,0 ± 9,1	326,8 ± 63,1	IA	71 (53,8)	28 (21,2)	66 (50,0)
		Ustekinumab	Intra- venøs (induk- tion); sub- kutan (vedlige- hold)	6 mg/kg i uge 0	90 mg i uge 8 og 16	131	39,4 ± 13,2	IA	48 (36,6)	74,1 ± 21,4	IA	12,7 ± 8,9	338,0 ± 67,3	IA	59 (45,0)	35 (26,7)	66 (50,4)
		Placebo	Intra- venøs (induk- tion); sub- kutan (vedlige- hold)	NA	NA	132	39,5 ± 13,1	IA	64 (48,5)	74,4 ± 20,5	IA	12,4 ± 9,1	312,4 ± 64,2	IA	73 (55,3)	30 (22,7)	71 (53,8)
IA	RCT. Re-randomiseret	Adalimumab	NR	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2	NA	33	32,0 ± 9,6	IA	13 (39,4) §	54,1 ± 10,5	IA	11,0 ± 7,1	300,5 ± 66,5	145,9 ± 25,2	8 (24,2)	10 (30,3)	19 (57,6)

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Pati- ter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethni- citet, hvide, n (%)	Køn, mænd , n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m2/kg , gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ- score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Bio- logisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Admini- stration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
NCT00445939		Adalimumab	NR	80 mg i uge 0, 40 mg i uge 2	NA	34	30,6 ± 9,3	IA	18 (52,9) §	55,3 ± 10,4	IA	9,2 ± 6,6	302,7 ± 66,6	148,6 ± 27,9	6 (17,6)	11 (32,4)	20 (58,8)
IA																	
Watanabe 2012 [57]		Placebo	NR	NA	NA	23	30,4 ± 6,9	IA	7 (30,4) §	56,5 ± 8,4	IA	7,9 ± 4,7	308,1 ± 63,8	139,4 ± 26,8	5 (21,7)	8 (34,8)	13 (56,5)
IA	RCT. Re-randomiseret	Adalimumab	NR	NA	40 mg hver anden uge	25	31,6 ± 7,2	IA	9 (36,0) §	58,0 ± 11,0	IA	9,9 ± 5,3	325,5 ± 62,3	144,2 ± 23,1	3 (12,0)	11 (44,0)	13 (52,0)
NCT00445432																	
IA		Placebo	NR	NA	NA	25	30,8 ± 10,9	IA	10 (40,0) §	56,5 ± 9,2	IA	8,2 ± 7,4	296,7 ± 65,3	151,6 ± 26,2	5 (20,0)	7 (28,0)	14 (56,0)
Watanabe 2012 [57]																	
ACCENT I	RCT. Re-randomiseret	Infliximab	Intra-venøs	5 mg/kg i uge 0, 2 og 6	5 mg/kg hver 8. uge	192	35 (28-47)#	185 (96)	80 (42)	IA	IA	7,5; (4,0-14,9)*	303 (268-346)#	126 (109-146)#	97 (51)	5-aminosalicylates: 103 (54); 6-MP/azathioprine: 40 (21); Methotrexate: 11 (6)	IA
IA																	
Fase 3																	
Rutgeerts 2004; Hanauer 2002; Geboes 2005; Feagan		Infliximab	Intra-venøs	5 mg/kg i uge 0, 2 og 6	10 mg/kg hver 8. uge	193	35 (28-44)#	184 (95)	77 (40)	IA	IA	8,7 (4,0-15,1)*	297 (256-346)#	131 (109-152)#	99 (51)	5-aminosalicylates: 103 (53); 6-MP/azathioprine: 44 (23); Methotrexate: 7 (4)	IA

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Pati- ter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethni- citet, hvide, n (%)	Køn, mænd , n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg , gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ- score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Bio- logisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Admini- stration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
2003 [58– 61]		Placebo (episodisk)	Intra- venøs	NA	NA	188	36 (28- 46)#	180 (96)	82 (44)	IA	IA	7,5 (3,6- 14,1)*	292 (256- 341)#	126 (110- 144)#	97 (52)	5-aminosalicylates: 82 (44); 6- MP/azathioprine: 60 (32); Methotrexate: 5 (3)	IA
GAIN  NCT001053 00	RCT. Treat-through	Adalimumab	Sub- kutan	160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2	NA	159	39 (12)	IA	50 (31)	72 (19)	IA	IA	313 (58)	120 (27)	55 (35)	73 (46)	IA
IA  Sandborn 2007 [62]		Placebo	Sub- kutan	NA	NA	166	37 (12)	IA	65 (39)	72 (19)	IA	IA	313 (66)	124 (28)	73 (44)	85 (51)	IA
VISIBLE 2  EMA produkt- resumé [23]	RCT. Re-randomiseret	Vedolizumab	Sub- kutan	Intravenøs induktionsb ehandling t.o.m. uge 6	108 mg sc hver 2. uge	275	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
IA  IA		Placebo	Sub- kutan	NA	NA	134	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
IA  IA	RCT. Treat-through	Infliximab	Intra- venøs	5 mg/kg i uge 0 <sup>y</sup>	NA	27	37,0 (11,8)	27 (100)	14 (52)	68,1 ±17,7	IA	12,5 ± 10,3	312 ± 56	122 ± 29	< 20 mg/dag: 8 (30); ≥20 mg/dag: 7 (26)	aminosalicylates: 16 (59); mercaptopurine: 4 (15); azathioprine: 5 (19)	IA

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Patienter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethnicitet, hvide, n (%)	Køn, mænd, n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m2/kg, gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ- score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Biologisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Administration	Dosis, induktion	Dosis, vedligehold												
IA Targan 1997 [12] <sup>a</sup>		Infliximab	Intra-venøs	10 mg/kg i uge 0 <sup>a</sup>	NA	28	39,3 (10,6)	28 (100)	13 (46)	74,2 ± 19,5	IA	11,5 ± 9,6	318 ± 59	116 ± 23	< 20 mg/dag: 8 (29); ≥20 mg/dag: 8 (29)	aminosalicylates: 18 (64); mercaptopurine: 4 (14); azathioprine: 4 (14)	IA
		Infliximab	Intra-venøs	20 mg/kg i uge 0 <sup>a</sup>	NA	28	36,0 (9,7)	28 (100)	13 (46)	68,4 ± 16,0	IA	13,5 ± 8,8	307 ± 50	118 ± 28	< 20 mg/dag: 10 (36); ≥20 mg/dag: 7 (25)	aminosalicylates: 13 (46); mercaptopurine: 4 (14); azathioprine: 8 (29)	IA
		Placebo	Intra-venøs	NA	NA	25	38,5 (11,0)	25 (100)	15 (60)	71,4 ± 14,4	IA	10,4 ± 7,7	288 ± 54	128 ± 29	< 20 mg/dag: 10 (40); ≥20 mg/dag: 6 (24)	aminosalicylates: 17 (68); mercaptopurine: 4 (16); azathioprine: 7 (28)	IA
IA IA IA Lemann 2006 [13] <sup>c</sup>	RCT. Treat-through	Infliximab (failure stratum)	Intra-venøs	5 mg i uge 0, 2 og 6 <sup>c</sup>	NA	26	26 (22–37)#	IA	IA (69) §	IA	IA	5 (4–10)#	240 (219–281)#	IA	100%	0%	0%
Placebo (failure stratum)		Intra-venøs	NA	NA	29	29 (23–33)#	IA	IA (69) §	IA	IA	7 (3–11)#	181 (154–259)#	IA	100%	0%	0%	
Infliximab (naive stratum)		Intra-venøs	5 mg i uge 0, 2 og 6 <sup>c</sup>	NA	31	27 (22–38)#	IA	IA (39) §	IA	IA	IA	3 (1–6)#	146 (90–244)#	IA	100%	0%	0%

Studie- navn, studie #, studie fase, publikation	Studiedesign	Studiearme				Pati- ter, n	Alder, år, gns. ± sd	Ethni- citet, hvide, n (%)	Køn, mænd , n (%)	Vægt, kg, gns. ± sd	BMI, m <sup>2</sup> /kg , gns. ± sd	Sygdoms- varighed, år, gns. ± sd	CDAI score, gns. ± sd	IBDQ- score, gns. ± sd	Samtidig systemisk steroid beh., n (%)	Samtidig immunsuppressiv beh., n (%)	Tidl. Bio- logisk beh., n (%)
		Intervention / komparator	Admini- stration	Dosis, induktion	Dosis, vedlige- hold												
		Placebo (naive stratum)	Intra- venøs	NA	NA	27	26 (22– 36)#	IA	IA (43) §	IA	IA	4 (1–8)#	112 (42– 262)#	IA	100%	0%	0%

<sup>¶</sup>I dette studie gives kun én dosis i uge 0. Data for effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling er vurderet ved uge 12. <sup>€</sup>I dette studie gives dosis gives kun i uge 0, 2 og 6, og langtidsdata anvendes derfor ikke i vurderingen af effektmålene. <sup>‡</sup> Median; \*median (range); # median (interquartile range); \*\*mean (range); § Antal og procentsats er opgjort for kvinder. IA: Ikke angivet; NA: Not applicable; OL: Openlabel.

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

**Tabel 12.4-1: Relativ risiko for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). For infliximab er anvendt data for *combined stratums* fra Lemann et al. [13]**

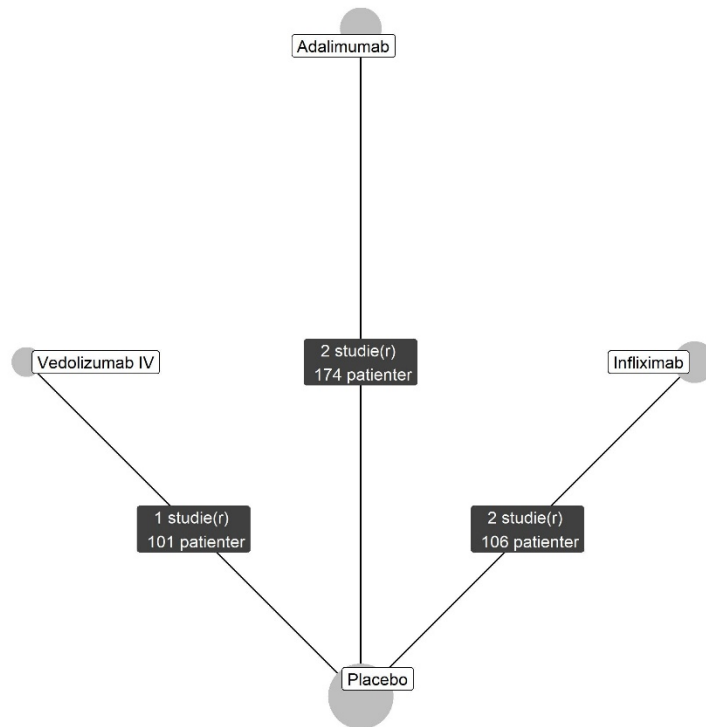
Intervention	Adalimumab	Infliximab	Placebo	Vedolizumab i.v.
Adalimumab	Adalimumab	1,33 [0,65; 2,71]	2,75 [1,49; 5,07] (*)	1,05 [0,37; 3,00]
Infliximab	0,75 [0,37; 1,53]	Infliximab	2,07 [1,44; 2,96] (*)	0,79 [0,31; 1,99]
Placebo	0,36 [0,20; 0,67] (*)	0,48 [0,34; 0,69] (*)	Placebo	0,38 [0,16; 0,90] (*)
Vedolizumab i.v	0,95 [0,33; 2,72]	1,27 [0,50; 3,20]	2,61 [1,11; 6,14] (*)	Vedolizumab i.v.

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

**Tabel 12.4-2: Absolutte effektestimater for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). For infliximab er anvendt data for *combined stratums* fra Lemann et al. [13]**

Intervention	Adalimumab (ACR = 33,42 %)	Infliximab (ACR = 25,12 %)	Placebo (ACR = 12,16 %)	Vedolizumab i.v. (ACR = 31,80 %)
Adalimumab	0,0 [0,0; 0,0]	8,30 [-8,69; 42,88]	21,26 [5,96; 49,48]	1,63 [-20,10; 63,73]
Infliximab	-8,30 [-21,07; 17,68]	0,00 [0,00; 0,00]	12,96 [5,36 ; 23,85]	-6,67 [-21,85; 31,63]
Placebo	-21,26 [-26,83; -10,99]	-12,96 [-16,64; -7,69]	0,0 [0,0; 0,0]	-19,63 [-26,62; -3,25]
Vedolizumab i.v	-1,63 [-22,30; 57,46]	6,67 [-12,53; 55,16]	19,63 [1,38; 62,48]	0,0 [0,0; 0,0]

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



**Figur 12.4-1: Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). For infliximab er anvendt data for *failure stratum* fra Lemann et al. [13]**

**Tabel 12.4-3: Resultater fra netværksmetaanalyse for klinisk remission ved uge 6-8 hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). For infliximab er anvendt data for *failure stratum* fra Lemann et al. [13]**

Intervention	RR versus placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Adalimumab	2,75 [1,49; 5,07] (*)	0,77	21,26 [5,96; 49,48] (*)
Vedolizumab i.v.	2,61 [1,11; 6,14] (*)	0,71	19,63 [1,38; 62,48] (*)
Infliximab	2,04 [1,19; 3,50] (*)	0,52	12,68 [2,32; 30,45] (*)
Placebo	-	0,0063	-

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



**Tabel 12.4-4: Relativ risiko for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). For infliximab er anvendt data for *failure stratum* fra Lemann et al. [13]**

Intervention	Adalimumab	Infliximab	Placebo	Vedolizumab IV
Adalimumab	Adalimumab	1,35 [0,59; 3,04]	2,75 [1,49; 5,07] (*)	1,05 [0,37; 3,00]
Infliximab	0,74 [0,33; 1,68]	Infliximab	2,04 [1,19; 3,50] (*)	0,78 [0,28; 2,14]
Placebo	0,36 [0,20; 0,67] (*)	0,49 [0,29; 0,84] (*)	Placebo	0,38 [0,16; 0,90] (*)
Vedolizumab IV	0,95 [0,33; 2,72]	1,28 [0,47; 3,51]	2,61 [1,11; 6,14] (*)	Vedolizumab i.v

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

**Tabel 12.4-5: Absolutte effektestimater for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). For infliximab er anvendt data for *failure stratum* fra Lemann et al. [13]**

Intervention	Adalimumab (ACR = 33,42 %)	Infliximab (ACR = 24,84 %)	Placebo (ACR = 12,16 %)	Vedolizumab i.v (ACR = 31,80 %)
Adalimumab	0,0 [0,0; 0,0]	8,59 [-10,06; 50,76]	21,26 [5,96; 49,48]	1,63 [-20,10; 63,73]
Infliximab	-8,59 [-22,44; 22,75]	0,00 [0,0; 0,0]	12,68 [2,32; 30,45]	-6,96 [-22,75; 36,38]
Placebo	-21,26 [-26,83; - 10,99]	-12,68 [-17,75 ; - 3,97]	0,0 [0,0; 0,0]	-19,63 [-26,62; -3,25]
Vedolizumab IV	-1,63 [-22,30; 57,46]	6,96 [-13,25; 62,44]	19,63 [1,38; 62,48]	0,0 [0,0; 0,0]

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

**Tabel 12.4-6: Relativ risiko for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Intervention	Adalimumab	Infliximab	Placebo
Adalimumab	Adalimumab	0,86 [0,23; 3,25]	0,78 [0,21; 2,84]
Infliximab	1,17 [0,31; 4,42]	Infliximab	0,90 [0,67; 1,23]
Placebo	1,29 [0,35; 4,72]	1,11 [0,81; 1,50]	Placebo

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

**Tabel 12.4-7: Absolutte effektestimater for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

Intervention	Adalimumab (ACR = 10,55 %)	Infliximab (ACR = 12,29 %)	Placebo (ACR = 13,59 %)
Adalimumab	0,00 [0,0; 0,0]	-1,75 [-9,51; 27,71]	-3,04 [-10,71; 25,02]
Infliximab	1,75 [-7,31; 36,08]	0,0 [0,0; 0,0]	-1,30 [-4,53; 3,09]
Placebo	3,04 [-6,83; 39,21]	1,30 [-2,28; 6,15]	0,0 [0,0; 0,0]

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

## 12.5 Bilag 5: Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2

**Tabel 12.5-1: Relativ risiko for klinisk remission, efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos BMSL-erfarne patienter**

Intervention	Adalimumab	Placebo	Ustekinumab	Vedolizumab i.v.
Adalimumab	Adalimumab	3,00 [1,65; 5,42] (*)	1,28 [0,63; 2,61]	2,13 [0,97; 4,66]
Placebo	0,33 [0,18; 0,60] (*)	Placebo	0,43 [0,29; 0,63] (*)	0,71 [0,43; 1,19]
Ustekinumab	0,78 [0,38; 1,59]	2,33 [1,58; 3,45] (*)	Ustekinumab	1,66 [0,87; 3,16]
Vedolizumab i.v.	0,47 [0,21; 1,03]	1,41 [0,84; 2,34]	0,60 [0,32; 1,14]	Vedolizumab i.v.

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

**Tablet 12.5-2: Absolutte effektestimater for klinisk remission, efter induktionsbehandling (uge 6-8)**

Intervention	Adalimumab (ACR = 22,43 %)	Placebo (ACR = 7,49 %)	Ustekinumab (ACR = 17,48 %)	Vedolizumab i.v. (ACR = 10,52 %)
Adalimumab	0,0 ( 0,0; 0,0)	14,94 (4,90; 33,14)	4,95 (-6,46; 28,18)	11,91 (-0,27; 38,56)
Placebo	-14,94 (-18,30; -8,87)	0,00 (0,0; 0,0)	-9,99 (-12,41; -6,42)	-3,03 (-6,03; 1,95)
Ustekinumab	-4,95 (-13,84; 13,15)	9,99 (4,34; 18,34)	0,0 (0,0; 0,0)	6,96 (-1,33; 22,71)
Vedolizumab i.v.	-11,91 (-17,62; 0,59)	3,03 (-1,17; 10,04)	-6,96 (-11,95; 2,53)	0,0 (0,0; 0,0)

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

## 12.6 Bilag 6: Hændelsesrater for alvorlige uønskede hændelser (SAEs)

**Tabel 12.6-1: Oversigt over data for alvorlige uønskede hændelser i patientpopulationer bestående af BMSL-naive, -erfarne og blandede patientpopulationer**

NCT-nummer, studienavn og reference	Tidspunkt for opgjort effekt, uger	Intervention	Naive patienter		Erfarne patienter		Blandet population	
			Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]
NA ACCENT I Hanauer 2002 [59]	54	Infliximab	54/193	28,0 [21,8; 34,9]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	55/188	29,3 [22,9; 36,3]	IA	IA	IA	IA
NCT00771667 CERTIFI Sandborn 2012 [32]	8	Ustekinumab	IA	IA	9/131	6,9 [3,2; 12,6]	IA	IA
		Placebo	IA	IA	11/132	8,3 [4,2; 14,4]	IA	IA
NA CLASSIC I Hanauer 2006 [54]	4	Adalimumab	3/76	4,0 [0,8; 11,1]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	3/74	4,1 [0,8; 11,4]	IA	IA	IA	IA
NA CLASSIC II Sandborn 2007 [55]	56	Adalimumab	1/19	5,3 [0,1; 26,0]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	2/18	11,1 [1,4; 34,7]	IA	IA	IA	IA
NA EXTEND Rutgeerts 2012 [19]	52	Adalimumab	IA	IA	IA	IA	4/64	6,3 [1,7; 15,2]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	5/65	7,7 [2,6; 17,1]

NCT-nummer, studienavn og reference	Tidspunkt for opgjort effekt, uger	Intervention	Naive patienter		Erfarne patienter		Blandet population	
			Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]
NCT00105300 GAIN Sandborn 2007 [62]	Indtil 70 dage efter ophør af deltagelse i studiet	Adalimumab	IA	IA	2/159	1,3 [0,2; 4,5]	IA	IA
		placebo	IA	IA	8/166	4,8 [2,1; 9,3]	IA	IA
NCT00783692 GEMINI 2 Sandborn 2013 [22]	52	Vedolizumab i.v.	IA	IA	IA	IA	28/154	18,2 [12,4; 25,2]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	23/153	15,0 [9,8; 21,7]
NCT01224171 GEMINI 3 Sands 2014 [56]	10	Vedolizumab i.v.	IA	IA	IA	IA	13/209	6,2 [3,4; 10,4]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	16/207	7,7 [4,5; 12,3]
IA GETAID Lemann 2006 [13]	24	Infliximab (combined)	4/55	7,3 [2,0; 17,6]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	9/56	16,1 [7,6; 28,3]	IA	IA	IA	IA
NCT01369355 IM-UNITI Feagan 2016 [20]	52	Ustekinumab	IA	IA	IA	IA	16/132	12,1 [7,1; 18,9]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	20/133	15,0 [9,4; 22,3]
NCT00445939 IA Watanabe 2012 [57]	4	Adalimumab	IA	IA	IA	IA	3/34	8,8 [1,9; 23,7]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	2/23	8,7 [1,2; 28,0]

NCT-nummer, studienavn og reference	Tidspunkt for opgjort effekt, uger	Intervention	Naive patienter		Erfarne patienter		Blandet population	
			Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]
NCT00445432 IA Watanabe 2012 [57]	52	Adalimumab	IA	IA	IA	IA	2/25	8,0 [1,0; 26,0]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	6/25	24,0 [4; 45,1]
NCT01369329 UNITI-1 Feagan 2016 [20]	8	Ustekinumab	IA	IA	18/249	7,2 [4,3; 11,2]	IA	IA
		Placebo	IA	IA	15/245	6,1 [3,5; 9,9]	IA	IA
NCT01369342 UNITI-2 Feagan 2016 [20]	8	Ustekinumab	IA	IA	IA	IA	6/207	2,9 [1,2; 6,2]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	12/208	5,8 [3,0; 9,9]

\* Andelen af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser, er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal. IA: Ikke angivet

## 12.7 Bilag 7: Data vedr. endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling

### 12.7.1 Data vedr. endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) for klinisk spørgsmål 1 (patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler)

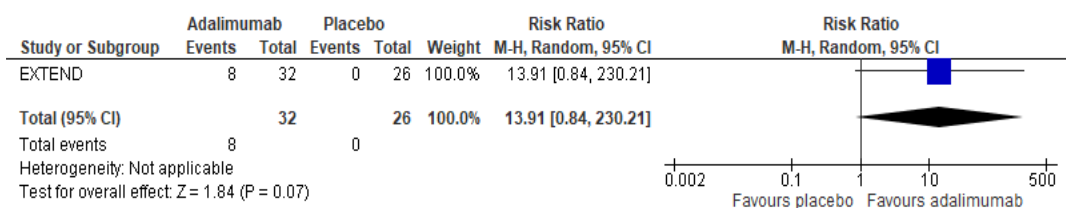
Data vedr. endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) for klinisk spørgsmål 1 (patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler)

Fravær af inflammation i tarmen er et vigtigt behandlingsmål for patienter med Crohns sygdom, idet mukosal heling associerer til et mildere forløb af Crohns sygdom.

Effekt målet er defineret som andelen af patienter, som opnår endoskopisk/billeddiagnostisk remission. Endoskopisk remission kan defineres som en CDEIS-score < 3. Flere af de inkluderede studier rapporterer dog mukosal heling, typisk defineret ved komplet fravær af mukosal ulceration. Fagudvalget har vurderet, at disse definitioner af endoskopisk/billeddiagnostisk remission er sammenlignelige.

**Endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med *treat-through* design**

Effekt målet er analyseret med en direkte sammenlignende analyse af data fra et enkelt inkluderet *treat-through* studie ved uge 52. På baggrund af denne analyse kan der ikke påvises statistisk signifikant forskel mellem adalimumab og placebo. Data er illustreret i Figur 12.7-1.



**Figur 12.7-1: Relativ risiko for endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Den relative risiko er beregnet ud fra en direkte sammenligning i et studie med *treat-through* design**

Det samme studie (EXTEND [19]) rapporterer data for en blandet population bestående af både BMSL-naive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning, se Tabel 12.7-1.

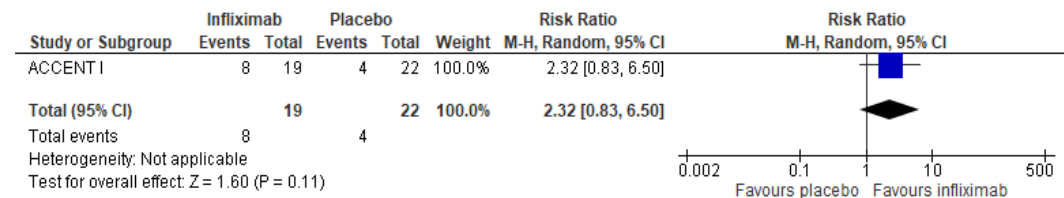
**Tabel 12.7-1: Oversigt over data for endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling vurderet i *treat-through*-studier i blandede patientpopulationer (både BMSL-naive og -erfarne patienter)**

Studienavn, NCT-nummer og reference	Intervention	Tidspunkt for opgjort effekt, uger	Intervention		Placebo		Absolut forskel	Relativ Forskel
			n/N	Andel patienter i endoskopisk/billeddiagnostisk remission, %	n/N	Andel patienter i endoskopisk/billeddiagnostisk remission, %		
EXTEND, IA, [19]	Adalimumab	52	15/62	24,19*	0/61	0,0*	24,2 [13,53; 34,85]	30,5 [1,87; 498,81]

\* Andelen af patienter i endoskopisk/billeddiagnostisk remission er beregnet ud fra studiernes rapporterede n-tal. IA: Ikke angivet

**Endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter), vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design**

Effekt målet er analyseret med en direkte sammenlignende analyse af data fra et enkelt inkluderet re-randomiseret studie (ACCENT 1 [58]) ved uge 54. Der ses ingen statistisk signifikant forskel mellem infliximab og placebo. Data er illustreret i Figur 12.7-2.



**Figur 12.7-2: Relativ risiko for endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter). Den relative risiko er beregnet ud fra en direkte sammenligning i et studie med re-randomiseret design**

I litteraturgennemgangen er der desuden identificeret et studie, der rapporterer data for vedligeholdelsesbehandling for ustekinumab i en blandet population bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage data i en narrativ sammenligning, og data er angivet i Tabel 12.7-2.



**Tabel 12.7-2: Oversigt over data for endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling vurderet i re-randomiserede studier i blandede patientpopulationer (både BMSL-naive og -erfarne patienter)**

Studienavn, NCT-nummer og reference	Intervention	Tidspunkt for opgjort effekt, uger	Intervention		Placebo		Absolut forskel	Relativ forskel
			n/N	Andel patienter i endoskopisk/billeddiagnostisk remission, %	n/N	Andel patienter i endoskopisk/billeddiagnostisk remission, %		
IM-UNITI, NCT01369355, [52]	Ustekinumab	52	IA/17	5,90	IA/24	4,20	1,7 [-12,03; 15,46]	1,41 [0,09; 21,03]

IA: Ikke angivet.

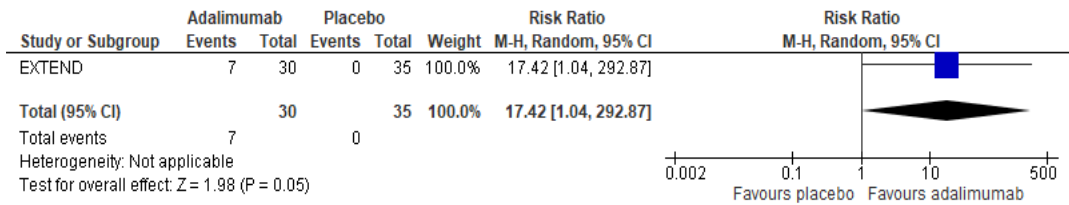
Vurdering af effektmålet endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Fagudvalget finder, at data er for sparsomt til, at effektmålet kan vurderes.

### **12.7.2 Data vedr. endoskopisk/billeddiagnostisk remission ved vedligeholdelsesbehandling (uge 52) for klinisk spørgsmål 2 (patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler)**

**Endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos BMSL-erfarne patienter, vurderet ud fra data baseret på studier med *treat-through* design**

Effektmålet er analyseret med en direkte sammenlignende analyse af data fra et enkelt inkluderet *treat-through* studie ved uge 52 (EXTEND [19]). På baggrund af denne analyse ses der en statistisk signifikant relativ forskel mellem adalimumab og placebo. Den absolutte forskel mellem adalimumab og placebo er 22,8 procentpoint (95 % KI: 7,25 – 38,8). Data er illustreret i Figur 12.7-3.



**Figur 12.7-3: Relativ risiko for endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos BMSL-erfarne patienter, beregnet ud fra en direkte sammenligning i et studie med *treat-through* design**

I litteraturgennemgangen er der desuden identificeret et *treat-through* studie, der rapporterer data for adalimumab i en blandet population bestående af BMSL-naive og -erfarne patienter. Disse data er angivet i afsnit 12.7.1 Tabel 12.7-1 og understøtter forskellen i effekt mellem adalimumab og placebo fundet blandt de BMSL-erfarne patienter.

#### **Endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52) hos BMSL-erfarne patienter, vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design**

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret re-randomiserede studier, der rapporterer data for endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling for behandlingserfarne patienter. Et studie rapporterer data for ustekinumab i en blandet population bestående af både BMSL-naive og erfarne patienter. Disse data er angivet i afsnit 12.7.1 Tabel 12.7-2.

#### Vurdering af effektmålet endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-erfarne patienter

Fagudvalget finder, at data er for sparsomme til, at effektmålet kan vurderes.

## 12.8 Bilag 8: Data vedr. livskvalitet

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

Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen hos BMSL-naive patienter

#### Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter

I litteraturgennemgangen er identificeret ét studie, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter. Ved uge 10 i ACCENT 1-studiet [61] var den gennemsnitlige ændring i IBDQ-score 37,8 point hos 220 patienter i behandling med infliximab. Ændringen for patienter i placebobehandling er ikke rapporteret.

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret to studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning. Ved uge 4 i studiet af Watanabe et al. [57] var den gennemsnitlige ændring i IBDQ-score 6,2 og -1,6 point for patienter i behandling med hhv. adalimumab og placebo. Ved uge 8 i UNITI-2-studiet [53] var den gennemsnitlige ændring i IBDQ-score 35,3 (SD: 36,05) og 17,7 (SD: 26,96) hos patienter i behandling med hhv. ustekinumab (n = 207) og placebo (n = 207).

#### Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter, vurderet ud fra data baseret på studier med *treat-through* design

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret *treat-through*-studier, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter. Der er heller ikke identificeret *treat-through*-studier baseret på patientpopulationer bestående af både af BMSL-naive og -erfarne patienter.

#### Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling, vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design

I litteraturgennemgangen er der identificeret ét re-randomiseret studie, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter. I uge 54 i ACCENT 1-studiet [61] var den gennemsnitlige ændring i IBDQ-score 22,1 og 8,9 point hos patienter i behandling med hhv. infliximab (n = 111) og placebo (n = 108).

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret to re-randomiserede studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning. I IM-UNITI-studiet [53] var den gennemsnitlige ændring i IBDQ-score, fra uge 8 (start på vedligeholdelsesbehandling) til uge 52, -8,9 (SD: 43,08) og -21,5 (SD: 39,26) point for patienter i behandling med hhv. ustekinumab (n = 128) og placebo (n = 130). I uge 52 i studiet af Watanabe et al. [57] var den

gennemsnitlige ændring i IBDQ-score 27,9 og 1,8 point for patienter i behandling med hhv. adalimumab (n = 21) og placebo (n = 22).

#### Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point hos BMSL-naive patienter

##### **Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point, induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter**

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret studier, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter.

Der er dog identificeret ét studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning. Ved uge 8 i UNITI 2-studiet [53] opnåede 68,10 % og 41,10 % af patienterne i behandling med hhv. ustekinumab (n = 207) og placebo (n = 207) en ændring i IBDQ  $\geq$  16 point.

##### **Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter vurderet ud fra data baseret på studier med *treat-through* design**

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret *treat-through*-studier, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter. Der er heller ikke identificeret *treat-through*-studier baseret på patientpopulationer bestående af både af BMSL-naive og -erfarne patienter.

##### **Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-naive patienter vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design**

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret re-randomiserede studier, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos BMSL-naive patienter. Der er dog identificeret ét re-randomiseret studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Fagudvalget har valgt at inddrage disse data i en narrativ sammenligning. Ved uge 52 i IM-UNITI-studiet [53] opnåede 67,90 % og 50,40 % af patienterne i behandling med ustekinumab (n = 112) og placebo (n = 119) en ændring i IBDQ  $\geq$  16 point.

#### IBDQ-score $\geq$ 170 hos BMSL-naive patienter

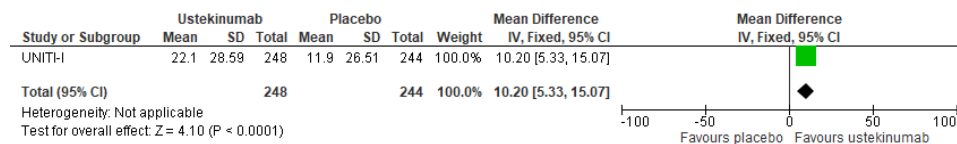
I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret studier, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  170 point hos BMSL-naive patienter. Der er heller ikke identificeret studier baseret på patientpopulationer bestående af både af BMSL-naive og -erfarne patienter.

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

Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen hos BMSL-erfarne patienter

### Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter

I litteraturgennemgangen er identificeret to studier, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, induktionsbehandling hos behandlingserfarne patienter. Ved uge 4 i GAIN-studiet [62] var den gennemsnitlige ændring i IBDQ-score 30 og 15 point hos patienter i behandling med hhv. adalimumab (n = 156) og placebo (n = 161). Ved uge 8 i UNITI-1-studiet [53] var den gennemsnitlige ændring i IBDQ-score 22,1 (SD: 28,59) og 11,9 (SD: 26,51) hos patienter i behandling med hhv. ustekinumab (n = 248) og placebo (n = 244). På baggrund af disse data er den relative risiko (RR) for adalimumab versus placebo beregnet til 10,20 (95 % KI: 5,33; 15,07). Data er illustreret i Figur 12.7-1.



**Figur 12.7-1: Relativ risiko for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter, beregnet ud fra direkte sammenligninger i studier med enten *treat-through* eller re-randomiseret design**

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret to studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Disse data er beskrevet i afsnit 17.7.1 (klinisk spørgsmål 1).

### Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-erfarne patienter, vurderet ud fra data baseret på studier med *treat-through* design

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret *treat-through*-studier, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling hos behandlingserfarne patienter. Der er heller ikke identificeret *treat-through*-studier baseret på patientpopulationer bestående af både af BMSL-naive og -erfarne patienter.

### Forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-erfarne patienter, vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design

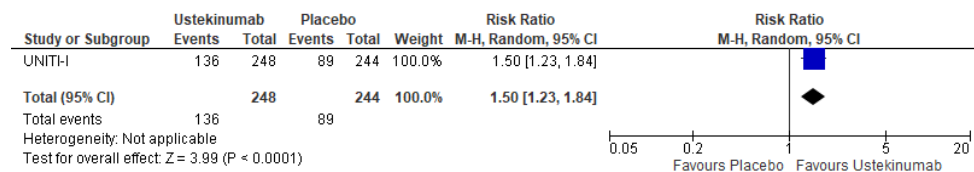
I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret re-randomiserede studier, som rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen, vedligeholdelsesbehandling hos behandlingserfarne patienter.

I litteraturgennemgangen er dog identificeret to re-randomiserede studier, der rapporterer data for ændring fra baseline på IBDQ-skalaen hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Disse data er beskrevet i afsnit 12.7.1 (klinisk spørgsmål 1).

### Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point hos BMSL-erfarne patienter

#### Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter

I litteraturgennemgangen er der identificeret ét studie, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos behandlingserfarne patienter. Ved uge 8 i UNITI 1-studiet [53] opnåede 54,80 % og 36,50 % af patienterne i behandling med hhv. ustekinumab (n = 248) og placebo (n = 244) en ændring i IBDQ  $\geq$  16 point. På baggrund af disse data er den relative risiko (RR) for ustekinumab versus placebo beregnet til 1,50 (95 % KI: 1,23; 1,84). Data er illustreret i Figur 12.7-2.



**Figur 12.7-2: Relativ risiko for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point efter induktionsbehandling hos BMSL-erfarne patienter, beregnet ud fra direkte sammenligninger i studier med enten *treat-through* eller re-randomiseret design**

I litteraturgennemgangen er desuden identificeret ét studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Disse data er beskrevet i afsnit 12.7.1 (klinisk spørgsmål 1).

#### Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-erfarne patienter vurderet ud fra data baseret på studier med *treat-through* design

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret *treat-through*-studier, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos behandlingserfarne patienter. Der er heller ikke identificeret *treat-through*-studier baseret på patientpopulationer bestående af både af BMSL-naive og -erfarne patienter.

#### Ændring i IBDQ $\geq$ 16 point, vedligeholdelsesbehandling hos BMSL-erfarne patienter vurderet ud fra data baseret på studier med re-randomiseret design

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret re-randomiserede studier, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point, induktionsbehandling hos behandlingserfarne patienter. Der er dog identificeret ét re-randomiseret studie, der rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  16 point hos patientpopulationer bestående både af BMSL-naive og -erfarne patienter. Disse data er beskrevet i afsnit 12.7.1 (klinisk spørgsmål 1).

#### IBDQ-score $\geq$ 170 hos BMSL-erfarne patienter

I litteraturgennemgangen er der ikke identificeret studier, som rapporterer data for ændring i IBDQ  $\geq$  170 point hos behandlingserfarne patienter. Der er heller ikke identificeret studier baseret på patientpopulationer bestående af både af BMSL-naive og -erfarne patienter.

## 12.9 Bilag 9: Evidensens kvalitet og GRADE

### 12.9.1 Risk of bias-vurderinger af de inkluderede studier

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
CLASSIC II	NA	Adalimumab	Placebo	SAE	1	+	+	+	+	+	+
Wanatabe et al 2012	NCT00445939	Adalimumab	Placebo	KR	1	+	?	+	+	?	!
EXTEND	NA	Adalimumab	Placebo	ER	1	+	?	+	+	+	!
GAIN	NCT00105300	Adalimumab	Placebo	KR + SAE	1	+	+	+	+	+	+
CERTIFI	NCT00771667	Ustekinumab	Placebo	KR + ER	1	+	+	+	+	+	+
CLASSIC-I	NA	Adalimumab	Placebo	KR + SAE	1	+	+	+	+	+	+
UNITY-1 <sup>2</sup>	NCT01369329	Ustekinumab	Placebo	KR + SAE	1	+	+	+	+	+	+
UNITY-2	NCT01369342	Ustekinumab	Placebo	KR + SAE	1	+	+	+	+	+	+
IM-UNITY	NCT01369355	Ustekinumab	Placebo	KR + SSR	1	+	+	+	+	+	+
ACCENT1	NA	Infliximab	Placebo	SAE	1	+	+	+	+	+	+
GEMINI 2	NCT00783692	Vedolizumab	Placebo	KR	1	+	+	+	+	+	+
GEMINI 3	NCT01224171	Vedolizumab	Placebo	KR	1	+	+	+	+	+	+
VISIBLE 2	Ema SpC	Vedolizumab	Placebo	SSR	1	?	?	+	+	+	!
Sandborn 2008	NCT00265122	Ustekinumab	Placebo	KR	1	?	+	+	+	?	!
Targan 1997	NA	Infliximab	Placebo	KR + SAE	1	?	+	+	+	+	!
Lemann 2006	NA	Infliximab	Placebo	SSR, KR + SAE	1	?	+	+	+	+	!

+ Low risk  
? Some concerns  
! High risk

ER: Endoskopisk remission; KR: Klinisk remission; SAE: Alvorlige uønskede hændelser; SSR: Systemisk steroidfri remission

## 12.9.2 GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 1

Tabel 12.8-1: Adalimumab compared to placebo

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	39/178 (21,9%)	13/179 (7,3%)	RR 3,00 (1,65 to 5,42)	145 more per 1,000 (from 47 more to 321 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	none	4/95 (4,2%)	5/92 (5,4%)	RR 0,78 (0,21 to 2,84)	12 fewer per 1,000 (from 43 fewer to 100 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL


a. Der er væsentlig forskel i opfølgningstid mellem de to inkluderede studier.

b. Konfidensintervallet tillader ikke, at nogle konklusioner udelukkes.



**Tabel 12.8-2: Infliximab vs. placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Alvorlige uønskede hændelser (GETAID: Combined)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	54/193 (28.0%)	55/188 (29.3%)	<b>RR 0,90</b> (0,67 to 1,23)	<b>29 fewer per 1,000</b> (from 97 fewer to 67 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Klinisk Remission (GETAID: Combined)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 2,07</b> (1,44 to 2,96)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 3 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Klinisk Remission (GETAID: Failure)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			<b>RR 2,04</b> (1,19 to 3,50)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 4 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Systemisk Steroidfri Remission (GETAID: Combined)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	22/55 (40,0%)	11/51 (21,6%)	<b>RR 1,85</b> (1,00 to 3,43)	<b>183 more per 1,000</b> (from 0 fewer to 524 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Systemisk Steroidfri Remission (GETAID: Failure)</b>												


Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	7/26 (26,9%)	3/26 (11,5%)	<b>RR 2,33</b> (0,68 to 8,05)	<b>153 more per 1,000</b> (from 37 fewer to 813 more)	 LOW	IMPORTANT

a. På baggrund af konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.

b. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

c. OIS er ikke opfyldt for dette effektmål.

**Tabel 12.8-3: Vedolizumab SC vs. placebo**


Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Systemisk Steroidfri Remission</b>												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	16/39 (41,0%)	4/22 (18,2%)	<b>RR 2,26</b> (0,86 to 5,91)	<b>229 more per 1,000</b> (from 25 fewer to 893 more)	 VERY LOW	CRITICAL

a. VISIBLE 2 studiet, som denne sammenligning bygger på, er kun fundet sparsomt beskrevet i EMA SpC, og der er derfor nogen Risk of Bias tilknyttet denne.

b. Der er kun ét studie der beskriver denne sammenligning.

c. Konfidensintervallet tillader ikke, at nogle konklusioner udelukkes.

**Tabel 12.8-4: Vedolizumab IV vs. placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk Remission (re-randomiseret)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	16/51 (31,4%)	6/50 (12,0%)	<b>RR 2,61</b> (1,11 to 6,14)	<b>193 more per 1,000</b> (from 13 more to 617 more)	 LOW	CRITICAL

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligningen.

b. Optimal information size (OIS) er ikke opfyldt, hvorfor der nedgraderes for imprecision.

## Indirekte sammenligninger

**Tabel 12.8-5: Infliximab vs. adalimumab**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>				
Direkte	Infliximab vs. Placebo	Placebo vs. Adalimumab	-	⊕⊕○○ LOW
Infliximab vs. Adalimumab				
	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	-	

**Tabel 12.8-6: Adalimumab vs. vedolizumab IV**

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering
				indirekte evidens
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>				
Direkte	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab IV	-	⊕⊕○○ LOW
Adalimumab vs. Vedolizumab IV				
-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕○○ LOW	-	⊕⊕○○ LOW

### 12.9.3 GRADE vurdering for klinisk spørgsmål 2

Tabel 12.8-7: Adalimumab compared to placebo

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission efter induktionsbehandling (6-8 uger)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	39/178 (21,9%)	13/179 (7,3%)	<b>RR 3,00</b> (1,65 to 5,42)	<b>145 more per 1,000</b> (from 47 more to 321 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	2/159 (1,3%)	8/166 (4,8%)	<b>RR 0,26</b> (0,06 to 1,21)	<b>36 fewer per 1,000</b> (from 45 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne direkte sammenligning.


b. Konfidensintervallet tillader ikke, at nogle konklusioner udelukkes.

**Tabel 12.8-8: Ustekinumab vs. placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk remission (6-8 uger)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	76/380 (20,0%)	32/379 (8,4%)	<b>RR 2,33</b> (1,58 to 3,45)	<b>112 more per 1,000</b> (from 49 more to 207 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	27/380 (7,1%)	26/377 (6,9%)	<b>RR 1,03</b> (0,61 to 1,74)	<b>2 more per 1,000</b> (from 27 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

a. Konfidensintervallet tillader ikke, at nogen konklusion udelukkes.


**Tabel 12.8-9: Vedolizumab SC vs. placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Systemisk Steroidfri Remission</b>												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	16/39 (41,0%)	4/22 (18,2%)	<b>RR 2,26</b> (0,86 to 5,91)	<b>229 more per 1,000</b> (from 25 fewer to 893 more)	 VERY LOW	CRITICAL

a. VISIBLE 2-studiet, som denne sammenligning bygger på, er kun fundet sparsomt beskrevet i EMA SpC, og der er derfor nogen Risk of Bias tilknyttet denne.

b. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

**Tabel 12.8-10: Vedolizumab IV vs. placebo**

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adalimumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Klinisk Remission (re-randomiseret)</b>												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	35/263 (13,3%)	22/227 (9,7%)	<b>RR 1,41</b> (0,84 to 2,34)	<b>40 more per 1,000</b> (from 16 fewer to 130 more)	 MODERATE	CRITICAL

a. Da konfidensintervallet ikke giver anledning til nogen konklusion vedrørende effekt, nedgraderes der for imprecision.



## Indirekte sammenligninger

**Tabel 12.8-11: Adalimumab vs. ustekinumab**

Sikkerhedsvurdering per studie		Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>			
Direkte Adalimumab vs. Ustekinumab	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	⊕⊕⊕⊕ HIGH
-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕⊕ HIGH	-
<b>Alvorlige uønskede hændelser</b>			
Direkte Adalimumab vs. Ustekinumab	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Ustekinumab	-
-	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW

**Tabel 12.8-12: Adalimumab vs. vedolizumab IV**

Sikkerhedsvurdering per studie		Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>			
Direkte Adalimumab vs. Vedolizumab IV	Adalimumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab IV	-
-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE

**Tabel 12.8-13: Ustekinumab vs. vedolizumab**

Sikkerhedsvurdering per studie		Samlet sikkerhedsvurdering	
		indirekte evidens	
<b>Klinisk remission ved induktionsbehandling</b>			
Direkte	Ustekinumab vs. Placebo	Placebo vs. Vedolizumab IV	
Ustekinumab vs. Vedolizumab IV			
-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE	-
			⊕⊕⊕○ MODERATE

## 12.10 Bilag 10: Klinisk rækkefølge af lægemidler til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom hos børn

**Tabel 12.9-1: Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til børn med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som opfylder kriterierne for behandling. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe**

Lægemiddel	
Anvend	Adalimumab Børn < 40 kg: 2 x 40 mg uge 0, 40 mg uge 2, herefter 20 mg hver 2. uge. Børn ≥ 40 kg: 4 x 40 mg uge 0, 2 x 40 mg uge 2, herefter 40 mg hver 2. uge.
	Infliximab Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.

For yderligere information henvises til baggrundsnotatet fra RADS [1].

## 12.11 Bilag 11: Klinisk rækkefølge af lægemidler til behandling af fistulerende Crohns sygdom

**Tabel 12.10-1: Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter (BMSL-naive og BMSL-erfarne) med fistulerende Crohns sygdom, som opfylder kriterierne for behandling. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge indenfor hver gruppe**

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

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

For yderligere information henvises til baggrundsnotatet fra RADS [1].

## 12.12 Bilag 12: Klinisk sammenligningsgrundlag for fistulerende Crohns sygdom

Jævnfør baggrundsnotatet fra RADS [1] er der ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne adalimumab og infliximab, og lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patienter med fistulerende Crohns sygdom. Derudover er der ikke klinisk relevant forskel i effekt eller bivirkninger mellem lægemidlerne ustekinumab og vedolizumab, og disse lægemidler er derfor ligestillede. Fagudvalget vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer, tidligere bivirkninger, samtidig steroidbehandling, graviditet osv. Fagudvalget vurderer, at denne gruppe højst udgør 30 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 70 % af patienterne. Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 75 kg<sup>8</sup>. Fagudvalget vurderer, at ca. 4500 patienter er i BMSL-behandling i Danmark<sup>2</sup>. Fagudvalget vurderer, at der er min. 1250 patienter, der begynder behandling med BSML om året i Danmark<sup>2</sup>. Ud af disse patienter vil ca. 5 % have fistulerende

<sup>8</sup> Data er opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med Crohns sygdom.

Crohns sygdom ved diagnostidspunktet, mens ca. 30 % vil udvikle fistulerende sygdom undervejs i sygdomsforløbet.

Fagudvalget vurderer, at ca. en tredjedel af nystartede patienter vil opleve aftagende effekt af behandlingen inden for det første år. Dette nødvendiggør intensivering af behandling eller skift af BMSL. Fagudvalget har intet skøn over antallet af patienter, der årligt ophører med behandling.

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

For alle lægemidler med enten s.c.- eller i.v.-doseringsform anvendes der ved manglende effekt eller faldende respons afkortning af interval eller dosisøgning, og dosis følger dermed ændringerne i sygdomsbilledet.

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

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor.

**Tabel 12.11-1: Klinisk sammenligningsgrundlag for patienter med fistulerende Crohns sygdom**

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

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

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

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

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

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