

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

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

# Tillæg



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rækkefølge 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, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	16. juni 2023
-------------------------	---------------

<b>Ikrafttrædelsesdato</b>	16. juni 2023
----------------------------	---------------

<b>Dokumentnummer</b>	171748
-----------------------	--------

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



# Indholdsfortegnelse

<b>1. Medicinrådets anbefaling vedr. biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Begreber og forkortelser.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Baggrund .....</b>	<b>10</b>
3.1 Upadacitinib .....	10
<b>4. Metode.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Resultater .....</b>	<b>11</b>
5.1 Studie- og populationskarakteristik .....	11
5.1.1 Medicinrådets vurdering af studie og population .....	17
5.2 Databehandling og analyse .....	17
5.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål .....	18
5.3.1 Præsentation af resultater for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (kritisk effektmål).....	18
5.3.2 Præsentation af resultater for steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (kritisk effektmål) .....	22
5.3.3 Præsentation af resultater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (vigtigt effektmål) .....	23
5.3.4 Præsentation af resultater for livskvalitetseffektmål hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) .....	26
5.3.5 Præsentation af resultater for bivirkninger hos alle patienter (vigtigt effektmål).....	27
5.3.6 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler.....	29
5.3.7 Øvrige forhold:.....	30
5.3.7.1 8-ugers vs. 16-ugers induktions periode .....	31
5.3.7.2 15 mg vs. 30 mg som vedligeholdelsesdosis.....	31
5.3.8 Risiko for bias .....	32
5.3.9 Fra evidens til anbefaling .....	32
5.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål .....	33
5.4.1 Præsentation af resultater for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og	



målrrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (kritisk effekt mål).....	33
5.4.2 Præsentation af resultater for steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrrettede syntetiske lægemidler (BMSL- erfarne patienter) (kritisk effekt mål).....	36
5.4.3 Præsentation af resultater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrrettede syntetiske lægemidler (BMSL- erfarne patienter) (vigtigt effekt mål).....	37
5.4.4 Præsentation af resultater for livskvalitet hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).....	40
5.4.5 Præsentation af resultater for bivirkninger hos alle patienter .....	41
5.4.6 Fra evidens til anbefaling .....	41
5.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler .....	42
5.6 Øvrige forhold .....	42
<b>6. Referencer .....</b>	<b>44</b>
<b>7. Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>45</b>
<b>8. Versionslog .....</b>	<b>47</b>
<b>9. Bilag.....</b>	<b>48</b>
9.1 Kliniske spørgsmål.....	48
9.2 Cochrane – risiko for bias.....	50
9.3 Effektestimater for effekt mål for klinisk spørgsmål 1.....	51
9.4 Absolutte forskelle for effekt mål for klinisk spørgsmål 1 .....	54
9.5 Effektestimater for effekt mål for klinisk spørgsmål 2.....	57
9.6 Absolutte forskelle for effekt mål for klinisk spørgsmål 2 .....	59
9.7 Oversigt over bivirkninger for upadacitinib .....	61

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 16. juni 2023



# 1. Medicinrådets anbefaling vedr. biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa

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

Medicinrådet vurderer, at upadacitinib skal indplaceres under 'Anvend ikke rutinemæssigt' for patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, som ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske eller målrettede syntetiske lægemidler (BMSL). Medicinrådet har ikke taget stilling til, om lægemidlerne i kategorien 'Anvend ikke rutinemæssigt' (upadacitinib, filgotinib, ozanimod og tofacitinib) kan ligestilles. Eventuel anvendelse af de fire lægemidler til patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa bør ske ud fra en konkret klinisk vurdering.

Indplacering af upadacitinib fremgår af nedenstående tabel og sker på baggrund af de data og kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.



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

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis
Anvend Mindst 70 %* skal anvende det billigste af de ligestillede lægemidler (førstevalget i lægemiddel-rekommandationen)	Golimumab Induktionsdosis: S.c. 200 mg uge 0, s.c. 100 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.
	Infliximab Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Vedolizumab (i.v.) Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg hver 8. uge.
	Vedolizumab (s.c.) Induktionsbehandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.
Overvej**	Adalimumab Induktionsdosis: S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
	Ustekinumab Induktionsdosis: I.v. 260 mg (≤ 55 kg); i.v. 390 mg (55-85 kg) og i.v. 520 mg (≥ 85 kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.
Anvend ikke rutinemæssigt <sup>‡</sup>	Filgotinib Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. 200 mg en gang dagligt.
	Ozanimod Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. Dag 1 – 4: 0,23 mg én gang dagligt. Dag 5-7: 0,46 mg én gang dagligt. Dag 8 og derefter: 0,92 mg én gang dagligt.
	Tofacitinib Induktionsdosis: P.o. 10 mg to gange dagligt i 8 uger. Vedligeholdelsesdosis: P.o. 5 mg to gange dagligt.
	Upadacitinib Induktionsdosis: P.o. 45 mg én gang dagligt i 8 uger (op til 16 uger ved forlænget induktion) Vedligeholdelsesdosis: P.o. 15 mg eller 30 mg én gang dagligt.

Lægemidlerne er oplistet i alfabetisk rækkefølge indenfor hver kategori.

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

\*\* Lægemidlerne er ligestillede.

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



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

Medicinerådet vurderer, at upadacitinib skal indplaceres under 'Overvej' for patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, som tidligere har modtaget behandling med biologiske eller målrettede syntetiske lægemidler (BMSL). Medicinerådet har ikke taget stilling til, om lægemidlerne i kategorien 'Overvej' (upadacitinib, filgotinib, ozanimod og tofacitinib) kan ligestilles. Eventuel anvendelse af de fire lægemidler til patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa bør ske ud fra en konkret klinisk vurdering.

Indplacering af upadacitinib fremgår af nedenstående tabel og sker på baggrund af de data og de kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.



**Table 1-2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne), og som opfylder kriterierne for behandling.**

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis
Anvend	Adalimumab Induktionsdosis: S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 40 mg hver 2. uge.
Mindst 70 %* skal anvende det billigste af de ligestillede lægemidler (førstevalget i lægemiddelrekommandationen)	Golimumab Induktionsdosis: S.c. 200 mg uge 0, s.c. 100 mg uge 2. Vedligeholdelsesdosis: S.c. 50 mg (< 80 kg); s.c. 100 mg (≥ 80 kg) hver 4. uge.
	Infliximab Induktionsdosis: I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
	Ustekinumab Induktionsdosis: I.v. 260 mg (≤ 55 kg); i.v. 390 mg (55- 85 kg) og i.v. 520 mg (≥ 85 kg). Vedligeholdelsesdosis: S.c. 90 mg i uge 8 og herefter hver 12. uge.
	Vedolizumab (i.v.) Induktionsdosis: I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. Vedligeholdelsesdosis: I.v. 300 mg hver 8. uge.
	Vedolizumab (s.c.) Induktionsbehandling: I.v. 300 mg uge 0 og 2. Vedligeholdelsesbehandling: S.c. 108 mg uge 6, og herefter s.c. 108 mg hver 2. uge.
Overvej <sup>†</sup>	Filgotinib Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. 200 mg en gang dagligt.
	Ozanimod Induktions- og vedligeholdelsesdosis: P.o. Dag 1 – 4: 0,23 mg én gang dagligt. Dag 5-7: 0,46 mg én gang dagligt. Dag 8 og derefter: 0,92 mg én gang dagligt.
	Tofacitinib Induktionsdosis: P.o. 10 mg to gange dagligt i 8 uger. Vedligeholdelsesdosis: P.o. 5 mg to gange dagligt.
	Upadacitinib Induktionsdosis: P.o. 45 mg én gang dagligt i 8 uger (op til 16 uger ved forlænget induktion). Vedligeholdelsesdosis: P.o. 15 mg eller 30 mg én gang dagligt.

Lægemidlerne er angivet i alfabetisk rækkefølge indenfor hver kategori.

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

<sup>†</sup> Der er ikke taget stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles. Eventuelt valg af disse lægemidler vil afhænge af den kliniske vurdering af den enkelte patient.





### Øvrige forhold vedr. upadacitinib

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

Induktionsbehandling: En forlænget induktionsperiode for upadacitinib fra 8 til 16 uger kan være relevant ud fra en klinisk vurdering.

Vedligeholdelsesbehandling: Laveste mulige effektive dosis af upadacitinib bør anvendes til vedligeholdelsesbehandling grundet risiko for bivirkninger. En dosis på 15 mg anbefales til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli (VTE), MACE og malignitet. En dosis på 30 mg én gang dagligt kan være passende til nogle patienter, som for eksempel patienter med høj sygdomsbyrde eller patienter, der har brug for 16 ugers induktionsbehandling, som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet. På samme måde kan en dosis på 30 mg én gang dagligt være passende til patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt af 15 mg én gang dagligt. Til patienter  $\geq$  65 år er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt [1,2].



## 2. Begreber og forkortelser

<b>ACR:</b>	<i>Assumed control rate</i>
<b>BMSL:</b>	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
<b>EAER:</b>	Eksponeringsjusteret hændelsesrate ( <i>exposure-adjusted event rate</i> )
<b>EAIR:</b>	Eksponeringsjusteret incidensrate ( <i>exposure-adjusted incidence rate</i> )
<b>EBS:</b>	Endoscopy/Bleeding/Stool frequency
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FAS:</b>	<i>Full analysis set</i>
<b>I.v.:</b>	Intravenøs
<b>IBDQ:</b>	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
<b>IQR:</b>	<i>Interquartile range</i>
<b>JAK:</b>	Janus kinase
<b>MCS:</b>	<i>Mayo Clinic score</i>
<b>PRAC:</b>	EMAs sikkerhedskomité
<b>S.c.:</b>	Subkutan
<b>SAE:</b>	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD:</b>	Standardafvigelse
<b>SOC:</b>	Systemorganklasse
<b>TNF:</b>	<i>Tumour necrosis factor</i>



## 3. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af AbbVies ansøgning vedr. vurdering af upadacitinib. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af upadacitinib i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa](#) hos patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Upadacitinib sammenlignes med de lægemidler, der indgår i denne behandlingsvejledning. To andre lægemidler, filgotinib og ozanimod, er for nyligt også blevet indplaceret i denne behandlingsvejledning, og tillæg vedr. disse lægemidlers placering kan findes på Medicinrådets hjemmeside [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. colitis ulcerosa - direkte indplacering af filgotinib - version 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#) og [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa, Indplacering af ozanimod til moderat til svær colitis ulcerosa \(medicinraadet.dk\)](#). De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 1 og 2 i Medicinrådets behandlingsvejledning:

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

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

Effektmål, som er vurderet at være kritiske for vurderingen er:

- 1) klinisk remission af induktionsbehandling efter 6-8 uger
- 2) systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling uge 52
- 3) bivirkninger.

Effektmål, som er vurderet at være vigtige for vurderingen er:

- 4) mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling uge 52
- 5) livskvalitet.

For informationer yderligere information vedr. sygdommen og PICO henvises til protokol ([Medicinrådets protokol for en behandlingsvejledning vedr. lægemidler til colitis ulcerosa-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#)).

### 3.1 Upadacitinib

Upadacitinib er en Janus kinase (JAK)-hæmmer og virker ved at binde sig til og blokere Janus kinase-familiens enzymer. Disse enzymer spiller en vigtig rolle i inflammationsprocessen ved colitis ulcerosa, og ved at blokere enzymerne reduceres



inflammationen og andre sygdomssymptomer. Upadacitinib har en selektiv binding og hæmmer hovedsageligt JAK1 eller JAK1/3 [1].

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

Upadacitinib administreres peroralt.

Induktionsbehandling: Den anbefalede induktionsdosis af upadacitinib er 45 mg én gang dagligt i 8 uger. Patienter, som ikke opnår tilstrækkelig effekt senest i uge 8, kan fortsætte med upadacitinib 45 mg én gang dagligt i yderligere 8 uger. Upadacitinib skal seponeres hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk fordel senest i uge 16.

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

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

Til patienter  $\geq 65$  år er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt [1].

## 4. Metode

AbbVie (herefter omtalt som virksomheden) har indsendt dokumentation i form af publicerede data, der kan anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Medicinrådet har valgt selv at foretage de statistiske analyser, som danner grundlag for sammenligningen mellem upadacitinib og komparatorerne.

## 5. Resultater

### 5.1 Studie- og populationskarakteristik

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen.

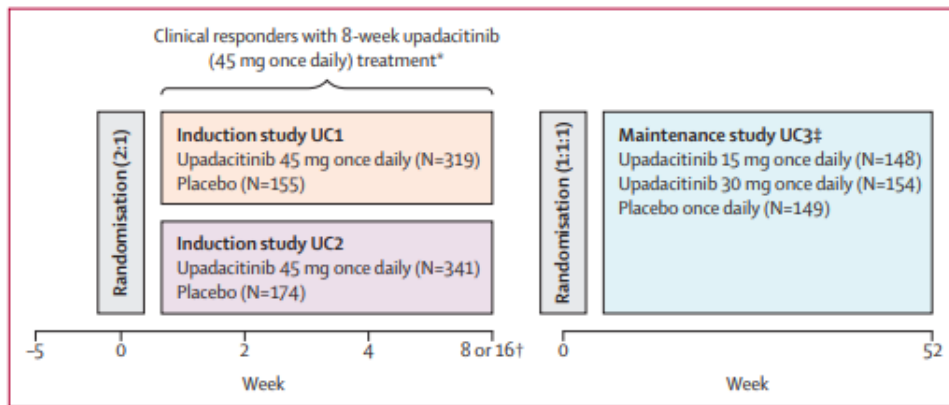


Vurderingen tager udgangspunkt i den evidens, der er anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning. For studie- og baselinekarakteristik af tidligere studier henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning samt Medicinrådets tillæg vedr. filgotinib og ozanimod, samt Medicinrådets vurdering af ozanimod. For upadacitinib inkluderes de kliniske studier U-ACHIEVE induction (UC1), U-ACCOMPLISH (UC2) og U-ACHIEVE maintenance (UC3) leveret af ansøger [3]. Produktresuméer for upadacitinib og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning samt tillæg hertil, er ligeledes anvendt.

**Tabel 5-1: Oversigt over upadacitinib-studier**

Studienavn, publikation	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendelse
U-ACHIEVE substudy 2 induction (UC1), Danese et al., 2022	Voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa (Induktion: n = 474)	Induktion: Upadacitinib 45 mg én gang dagligt (n = 319)	Placebo (Induktion: n = 155)	Klinisk remission (uge 8) Bivirkninger	Klinisk spørgsmål 1 og 2
U-ACCOMPLISH induction (UC2), Danese et al., 2022	Voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa (n = 522)	Induktion: Upadacitinib 45 mg én gang dagligt (n=345)	Placebo (n=177)	Klinisk remission ved uge 8 Bivirkninger	Klinisk spørgsmål 1 og 2
U-ACHIEVE substudy 3 maintenance (UC3) Danese et al., 2022	Voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa (n=451)	Vedligehold: Upadacitinib 15 mg (n = 148) eller 30 mg (n = 154) én gang dagligt	Placebo (n = 149)	Steroidfri-remission (52 uger) Mucosal healing (endoscopic improvement ESS ≤ 1) (52 uger) Bivirkninger	Klinisk spørgsmål 1 og 2

Herunder er skitseret studiedesign og sammenhæng mellem de to induktionsstudier og vedligeholdelsesstudiet i upadacitinibs kliniske studieprogram i fase 3. Resultatet fra alle tre studier og faser er publiceret i Danese et al. 2022 [3].



**Figur 1: Upadacitinib fase 3 studiedesign [3]**

Fase 3-studierne UC1 og UC2 undersøgte effekt og sikkerhed ved 8-ugers induktionsbehandling med 45 mg upadacitinib overfor placebo. Patienter, der opnåede klinisk respons (ifølge Adapted Mayo-score) efter 8 ugers upadacitinib 45 mg én gang daglig i induktionsbehandling, kunne indgå i UC3. Patienter, der ikke opnåede klinisk respons ved uge 8 i UC1 og UC2, fortsatte i en yderligere 8-ugers, open label, induktionsperiode med upadacitinib 45 mg én gang dagligt. Patienter, der opnåede klinisk respons ved uge 16, kunne også indgå i UC3, men disse patienter indgår ikke i den primære analyse.

UC3 (vedligeholdelsesbehandling) inkluderede i den primære analysepopulation de første 451 patienter, der opnåede klinisk respons efter 8-ugers 45 mg upadacitinib (inklusive patienter, der modtog 8-ugers upadacitinib-behandling i den blinde fase 2b [U-ACHIEVE substudie 1]). Af disse 451 patienter var 21 fra fase 2b-studiet, 278 fra UC1 og 152 fra UC2.

De to induktionsstudier (UC1 og UC2) er identiske i studiedesign. Begge er dobbelt-blændede, randomiserede, placebokontrollerede studier, som undersøger effekten og sikkerheden af 45 mg upadacitinib hos voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Patienterne blev randomiseret 2:1 til hhv. upadacitinib og placebo.

Patienter, der kunne indgå i studiet, var 18-75 år og var diagnosticeret med colitis ulcerosa mere end 90 dage forud for studiestart, bekræftet ved koloskopi i løbet af screeningsperioden. Inklusionskriterier var Mayo endoskopi-subscore på 2 eller 3 samt en totalt adapteret Mayo Clinic-Score (MCS) (PGA udeladt i den adapterede score) mellem 5-9.

Patienter, der havde utilstrækkeligt klinisk respons, tab af respons eller var intolerante over for kortikosteroider eller immunsuppressiva og ikke havde haft tidligere svigt af behandling med BMLS-lægemidler, blev inkluderet i klinisk spørgsmål 1, som undersøger biologisk-naive patienter. Patienter uden tidligere svigt af behandling kunne dog have modtaget biologisk behandling og var derfor ikke nødvendigvis bionative. Dette var kun tilfældet for meget få patienter i hver arm, mindre end 3 %.



Patienter, som havde utilstrækkeligt klinisk respons, tab af respons eller var intolerante over for enhver TNF-antagonist eller andre biologiske lægemidler, blev inkluderet i klinisk spørgsmål 2, som undersøgte biologisk-erfarne patienter. Patienter, der tidligere havde modtaget behandling med en JAK-hæmmer, var ekskluderet fra studiet.

Tidligere svigt af behandling med mindst ét biologisk middel var registreret hos henholdsvis 52 % (246/473) og 51 % (262/515) af patienterne i UC1 og UC2.

Patienter, som indgik i studierne, kunne behandles med kortikosteroider, aminosalicylsyre, methotrexat og antibiotika relateret til colitis ulcerosa. Azathioprin (AZA) og 6-mercaptopurine (6-MP) var ikke tilladt under studiet og skulle ophøre 10 dage inden studiestart.

Den kliniske effekt af upadacitinib blev vurderet i uge 8. Patienter, som havde enten klinisk remission eller respons (defineret som: en reduktion i den adapterede Mayo-score på  $\geq 2$  points og  $\geq 30$  % fra baseline, og en reduktion i RBS-score på  $\geq 1$  point eller en absolut RBS på  $\leq 1$ ), blev re-randomiseret 1:1:1 til behandling med upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg eller placebo i 52 uger i et vedligeholdelsesstudie.

Placeborespondere fortsatte med at modtage placebo i UC3. Patienter, der ikke havde enten klinisk remission eller adapterede MCS-respons i uge 8, havde mulighed for at få forlænget induktionsperioden med yderligere 8 uger og derefter overgå til UC3 ved respons eller remission (n=125).

Studiernes primære endepunkt var klinisk remission, defineret som den adapterede Mayo-score  $\leq 2$ , endoskopisk subscore  $\leq 1$  uden vulnerabilitet, rektal blødningsscore på 0 og afføringsfrekvens subscore på  $\leq 1$ , der ikke var større end baseline.

Af relevans for vurderingen af upadacitinib rapporterer studierne ligeledes de sekundære endepunkter:

- endoskopisk forbedring  $\leq 1$  uden vulnerabilitet ved uge 52, hvilket svarer til definition af mukosal heling i Medicinrådets protokol for behandlingsvejledningen.
- steroidfri remission ved uge 52 defineret ud fra den adapterede Mayo-score  $\leq 2$  samt en steroidfri periode på  $\geq 90$  dage op til uge 52.

Effektanalyser blev opgjort på *full-analysis set* (FAS)-populationen, defineret som alle patienter, der modtog mindst én dosis af enten upadacitinib eller placebo. Patienter, der igennem hele forløbet modtog placebo, og patienter, som først opnåede respons efter 16 ugers upadacitinib, blev ikke inkluderet i FAS-populationen for vedligeholdelsesstudierne. Sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.

Baselinekarakteristika for patienterne i fremgår herunder.



**Tabel 5-2: Baselinekarakteristik for induktionsstudierne**

Characteristics	U-ACHIEVE induction		U-ACCOMPLISH induction	
	Placebo (N=154)	Upadacitinib 45 mg (N=319)	Placebo (N=174)	Upadacitinib 45 mg (N=341)
Female, n (%)	57 (37.0)	121 (37.9)	67 (38.5)	127 (37.2)
Race, White, n (%)	100 (64.9)	206 (64.6)	124 (71.3)	234 (68.6)
Age (years), median (range)	44.5 (18–76)	43.0 (19–76)	42.0 (17–75)	40.0 (17–74)
Weight (kg), mean (SD)	74.0 (19.2)	71.3 (17.4)	73.7 (20.1)	74.0 (18.6)
Disease duration (years), mean (SD)	9.1 (8.8)	8.6 (7.2)	7.4 (7.2)	7.3 (6.4)
Disease extent, n (%)				
Left-sided	74 (48.1)	158 (49.5)	88 (50.6)	164 (48.1)
Extensive/Pancolitis	80 (51.9)	161 (50.5)	86 (49.4)	176 (51.6)
Faecal calprotectin (mg/kg), median (range)	1902 (30–28 800)	1780 (30–28 800)	1553 (84–28 800)	1655 (46–28 800)
hs-CRP (mg/L), median (range)	4.7 (0.2–179.0)	4.1 (0.2–105.0)	4.7 (0.2–166.0)	3.8 (0.2–107.0)





Characteristics	U-ACHIEVE induction		U-ACCOMPLISH induction	
Methotrexate use, n (%)	3 (1.9)	3 (0.9)	3 (1.7)	1 (0.3)
Aminosalicylates use, n (%)	102 (66.2)	220 (69.0)	120 (69.0)	233 (68.3)
Corticosteroid use, n (%)	61 (39.6)	124 (38.9)	72 (41.4)	118 (34.6)
Azathioprine use, n (%)	73 (47.4)	163 (51.1)	89 (51.1)	149 (43.7)
Previous failure of biologic therapy				
Yes, n (%)	78 (50.6)	168 (52.7)	89 (51.1)	173 (50.7)
No, n (%)	76 (49.4)	151 (47.3)	85 (48.9)	168 (49.3)
Previous exposure to biologic therapy				
Yes, n (%)	82 (53.2)	174 (54.5)	93 (53.4)	175 (51.3)
No, n (%)	72 (46.8)	145 (45.5)	81 (46.4)	166 (48.7)
Adapted Mayo-score				
≤ 7, n (%)	94 (61.0)	195 (61.3)	103 (59.2)	205 (60.3)
> 7, n (%)	60 (39.0)	123 (38.7)	71 (40.8)	135 (39.7)
Mean (SD)	7.0 (1.2)	7.0 (1.2)	7.0 (1.2)	7.0 (1.2)
Endoscopic subscore Mean (SD)	2.7 (0.47)	2.7 (0.46)	2.7 (0.46)	2.7 (0.47)



### 5.1.1 Medicinrådets vurdering af studie og population

Studiepopulationerne svarer til patienter i dansk praksis. Patienter uden tidligere svigt af biologisk behandling stemmer ikke helt overens med definitionen på bio-naive patienter, men da det drejer sig om meget få patienter (3%), som tidligere har fået biologisk behandling, kan resultaterne fra populationen uden tidligere svigt af biologisk behandling overføres til bio-naive patienter. Relevante baselinekarakteristika er ligeligt fordelt mellem armene.

## 5.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

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

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

I forbindelse med opdateringen af netværksmetaanalysen har Medicinrådet også inkluderet data for ozanimod i netværket.

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

Medicinrådet vurderer, at en kvalitativ gennemgang af bivirkninger er tilstrækkelig og undlader derfor at analysere effektmålet 'SAE' vha. netværksmetaanalyser.



## 5.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål

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

### 5.3.1 Præsentation af resultater for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (kritisk effektmål)

I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, der opnår total Mayo-score  $\leq 2$ , ingen subscore  $> 1$  og rektal blødning score = 0. Flere af de inkluderede studier har dog ikke medtaget rektal blødningsscore i deres definition af klinisk remission efter induktionsbehandling. Fagudvalget har imidlertid vurderet, at de inkluderede studier er sammenlignelige og kan anvendes i vurderingen af effektmålet. Fagudvalget har vurderet, at data frem til uge 12 kan benyttes til vurdering af effektmålet.

I upadacitinib-studierne rapporteres klinisk remission defineret ved: den adapterede Mayo-score  $\leq 2$ , endoskopisk subscore  $\leq 1$  uden vulnerabilitet, rektal blødningsscore på 0 og afføringsfrekvens subscore på  $\leq 1$ , der ikke var større end ved baseline. Kravet til rektal blødning score = 0 indgår dermed i effektmålet for upadacitinib-studierne.

Den adapterede Mayo-score afviger fra den fulde Mayo-score, ved at Physician's Global Assessment (PGA) score (normal-svær; 0-3 point) ikke indgår. Den adapterede Mayo-score går fra 0-9. Fagudvalget vurderer, at den adapterede score er et mere bedre effektmål, der er sværere at opnå pga. inklusionen af endoskopisk delmål.

Score system	SFS (0-3)	RBS (0-3)	PGA (0-3)	Endoscopy (0-3)	Score range
Full Mayo	X	X	X	X	0 – 12
Adapted Mayo	X	X		X	0 – 9
Partial Adapted Mayo	X	X			0 – 6
Partial Mayo	X	X	X		0 – 9

**Figur 2: Overblik over MAYO-scorens delelementer, og hvilke som indgår i den adapterede Mayo-score**

**Tabel 5-3: Klinisk remission ved uge 8 for upadacitinib 45 mg vs. placebo (BMSL-naive patienter)**

Klinisk remission ved adapteret Mayo-score	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Forskel
U-ACHIEVE (UC1)	N=151 35,2 %	N= 76 9,2 %	26,0 %-point (16,0; 36,1)
U-ACCOMPLISH (UC2)	N=168 37,5 %	N=85 5,9 %	31,6 %-point (22,8; 40,5)

I UC1 opnåede 35,2 % af bio-naive patienter klinisk remission med upadacitinib-behandling vs. 9,2 % med placebo. Dette svarer til en forskel på 26,0 %-point (16,0; 36,1) sammenlignet med placebo.

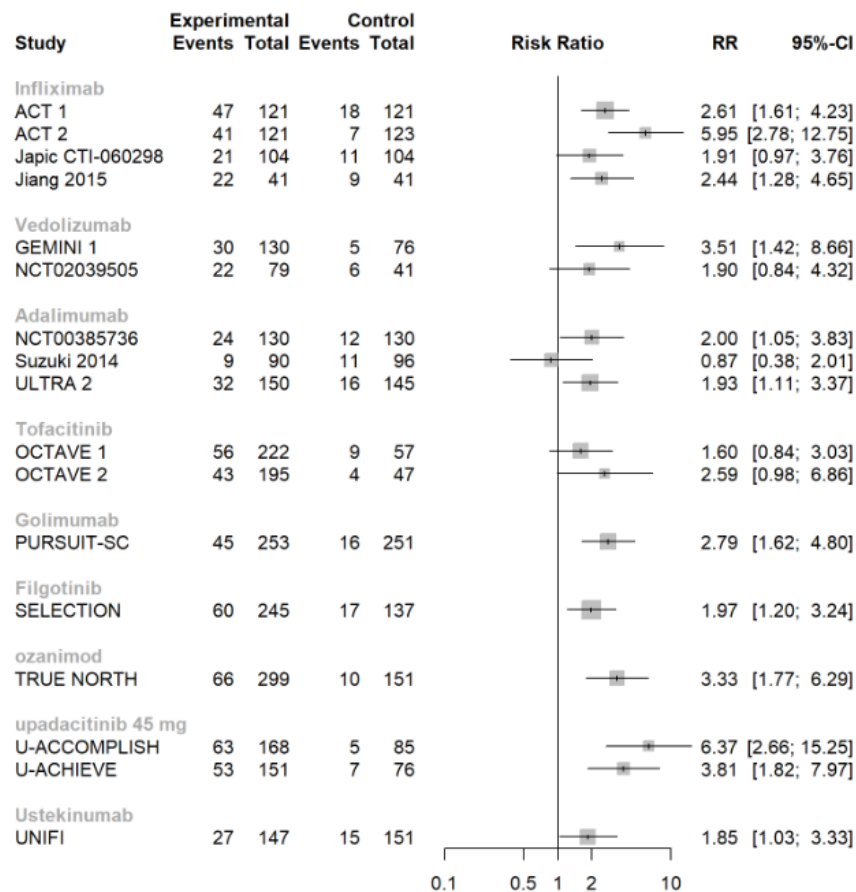


I UC2 opnåede 37,5 % af bio-naive patienter klinisk remission med upadacitinib-behandling vs. 5,9 % med placebo. Dette svarer til en forskel på 31,6 %-point (22,8; 40,5) sammenlignet med placebo.

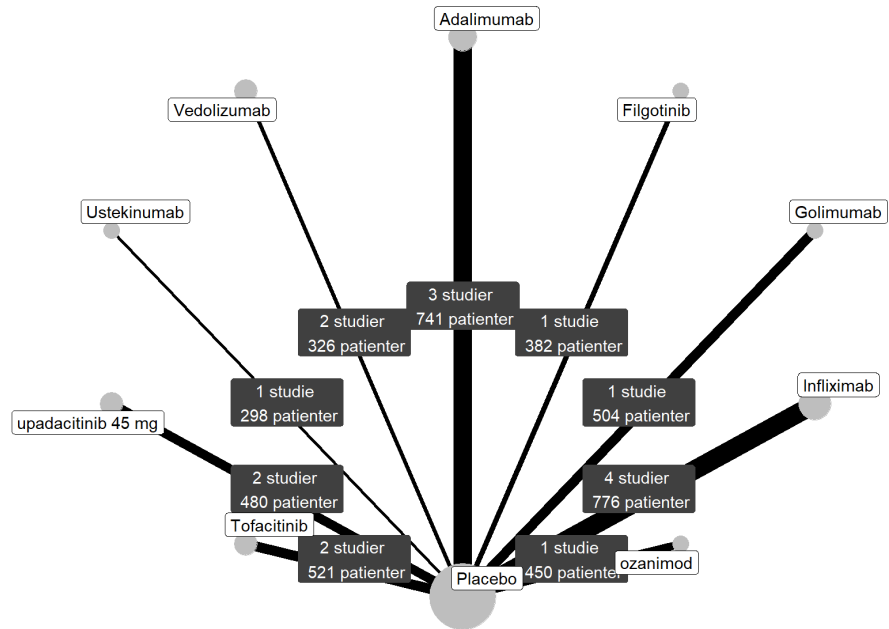
Der ses således en klinisk relevant effekt af upadacitinib overfor placebo efter induktionsbehandling.

Upadacitinib er sammenlignet med de andre BMLS-lægemidler via en netværksmetaanalyse med placebo som fælles komparator. I analysen indgår data fra 6-10 uger for upadacitinib 45 mg og alle komparatorerne.

Resultater for alle enkelte studier, som indgår i netværksmetaanalysen, kan ses herunder i Figur 3. Netværket er illustreret i Figur 4. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5-4. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 9.3 og 9.4.



Figur 3: Effekt på klinisk remission efter induktion for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo (BMSL-naive patienter)



**Figur 4: Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) – netværk**



**Tabel 5-4: Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) - resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Upadacitinib 45 mg	4,76 (2,54; 8,94) (*)	0,93	37,37 (15,26; 78,89)
Ozanimod	3,33 (1,58; 7,04) (*)	0,75	23,18 (5,74; 60,00)
Infliximab	2,79 (1,93; 4,04) (*)	0,67	17,82 (9,25; 30,21)
Golimumab	2,79 (1,43; 5,46) (*)	0,65	17,78 (4,24; 44,27)
Vedolizumab (i.v.)	2,52 (1,29; 4,92) (*)	0,58	15,11 (2,90; 38,93)
Filgotinib	1,97 (1,05; 3,72) (*)	0,41	9,67 (0,47; 27,00)
Tofacitinib	1,88 (1,02; 3,47) (*)	0,37	8,76 (0,21; 24,53)
Ustekinumab	1,85 (0,91; 3,75)	0,37	8,43 (-0,89; 27,36)
Adalimumab	1,63 (1,04; 2,53) (*)	0,26	6,22 (0,43; 15,24)
Placebo	1 (Reference)	0,01	0 (Reference)

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

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante relative og absolutte effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo, med undtagelse af ustekinumab. Upadacitinib placerer sig øverst i rangeringen. Der ses statistisk signifikante effektforskelle mellem upadacitinib og hhv. adalimumab og tofacitinib. Punktestimaterne for de absolutte forskelle mellem upadacitinib og hhv. adalimumab og tofacitinib overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, som defineret i protokollen.

#### **Fagudvalgets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling**

Fagudvalget vurderer samlet set, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. Klinisk remission efter induktionsbehandling. Ud fra de estimerede forskelle vurderer fagudvalget, at upadacitinib grupperer sig med golimumab, infliximab, ozanimod, vedolizumab (i.v.).

En oversigt over de to grupper kan ses i tabellen herunder.



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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

### 5.3.2 Præsentation af resultater for steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (kritisk effektmål)

I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling, har en total Mayo-score  $\leq 2$ , ingen subscore  $> 1$  og blødning fra endetarmen (RBS-score) = 0 ved uge 52. Fagudvalget har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet.

Effektmålet opgøres i denne vurdering som andelen af patienter med respons ved uge 8, som ved uge 52 har opnået klinisk remission (her defineret som klinisk remission ud fra den adapterede Mayo-score (se definition ovenfor)), og med en steroidfri periode på  $\geq 90$  dage op til uge 52.

Data for steroidfri remission ved behandling med upadacitinib 15 mg og 30 mg sammenlignet med placebo kan ses herunder.

**Tabel 5-5: Steroidfri remission for upadacitinib 15 mg og 30 mg sammenlignet med placebo ved uge 52 (BMSL-naive)**

	Upa 15	Upa 30	Placebo	Forskel 15 mg vs. PBO	Forskel 30 mg vs. PBO
Steroidfri remission	N=75 39,8 %	N=77 53,3%	N=65 18,5 %	21,3 % (6,7; 35,9)	34,8 % (20,2; 49,5)



Ved upadacitinib 15 mg opnår 39,8 % steroidfri remission efter 52-ugers behandling. Tilsvarende opnår 53,3 % steroidfri remission ved upadacitinib 30 mg. I forhold til placebo ses en forskel på hhv. 21,3 %-point og 34,8 % point. Der ses således en klinisk relevant effekt af upadacitinib for steroidfri remission overfor placebo.

Fagudvalget vurderer, at effektmålet for upadacitinib ikke kan sammenlignes med komparatorerne, idet der for opgørelsen af effektmålet for upadacitinib indgår et krav om længde af den steroidfri periode, hvilket ikke er tilfældet for alle komparatorerne. Fagudvalget fremhæver, at længden af den steroidfri periode er af afgørende betydning for patienten, og at opgørelsen af effekt i upadacitinib-studier derved er stærkere. Fagudvalget mener, at fremtidige kliniske studier ligeledes bør rapportere længden af den steroidfri periode.

Effekten af upadacitinib på steroidfri remission er således ikke dårligere end observeret for andre lægemidler, selvom definitionen er mere stringent. Der laves ikke en ny klinisk rangering for effektmålet, idet data ikke kan sammenlignes. Herunder kan ses den kliniske rangering af lægemidlerne fra behandlingsvejledningen (uden upadacitinib, filgotinib og ozanimod).

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

Definitionen af steroidfri remission er anderledes for upadacitinib, ozanimod og filgotinib i forhold til tidligere lægemidler. Derfor indgår disse lægemidler ikke i rangeringen. Alle lægemidler har vist en statistisk signifikant forskel til placebo hos BMSL-naive patienter.

### **5.3.3 Præsentation af resultater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) (vigtigt effektmål)**

I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, der opnår en endoskopisk subscore  $\leq 1$ , uden vulnerabilitet (subscoren indgår i den samlede Mayo-score). Fagudvalget har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet.





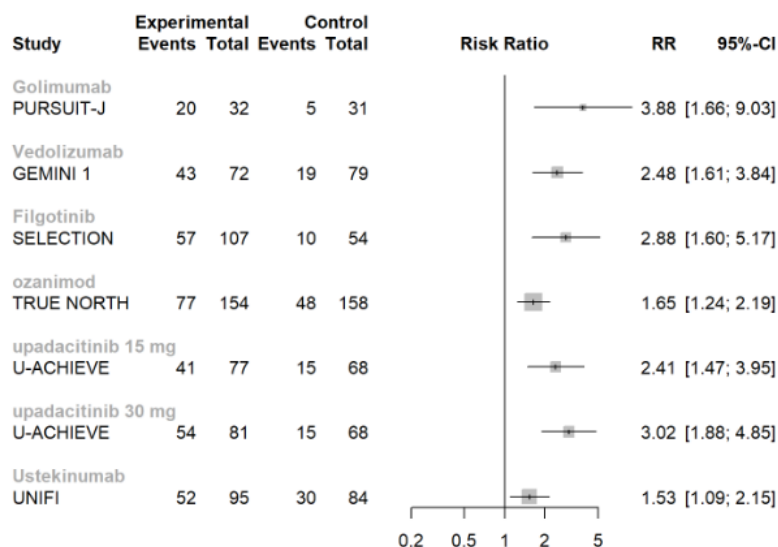
**Tabel 5-6: Mukosal heling for upadacitinib 15 mg og 30 mg sammenlignet med placebo ved uge 52 (BMLS-naive)**

Mukosal heling	Upa 15	Upa 30	Placebo	Forskel	
				15 mg vs. PBO	30 mg vs. PBO
	N=77	N=81	N=68	31,1 %	44,1 %
	53,6 %	66,6 %	22,5 %	(15,9; 46,4)	(29,4; 58,8)

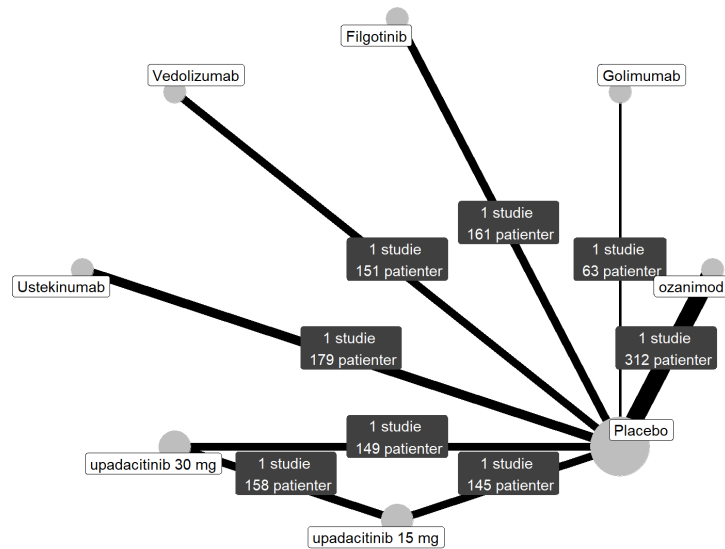
Ved upadacitinib 15 mg opnår 53,6 % mukosal heling efter 52 ugers behandling. Tilsvarende opnår 66,6 % mukosal heling ved upadacitinib 30 mg, mens det opnås af 22,5 % ved placebo. I forhold til placebo ses derfor en forskel på hhv. 31,1 %-point og 44,1 %-point for hhv. 15 mg og 30 mg. Der ses således en klinisk relevant effekt af upadacitinib for mukosal heling overfor placebo.

Upadacitinib er sammenlignet med de andre BMLS-lægemidler via en netværksmetaanalyse med placebo som fælles komparator. I analysen indgår data fra 52-58 uger. I analysen indgår data for upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg, ozanimod, filgotinib, golimumab, ustekinumab og vedolizumab. Der er ikke data for adalimumab, infliximab eller tofacitinib.

Resultater for alle studier, som indgår i netværksmetaanalysen, kan ses herunder Figur 5. Netværket er illustreret i Figur 6. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5-7. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 9.3 og 9.4.



**Figur 5: Mukosal heling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo (BMSL-naive)**



**Figur 6. Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) - netværk**

**Tabel 5-7: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter) - resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Golumumab	3,88 (1,66; 9,03) (*)	0,86	66,28 (15,27; 76,95)
Upadacitinib 30 mg	3,02 (1,88; 4,85) (*)	0,79	46,62 (20,38; 76,95)
Filgotinib	2,88 (1,60; 5,17) (*)	0,71	43,27 (13,82; 76,95)
Vedolizumab	2,48 (1,61; 3,84) (*)	0,60	34,19 (13,99; 65,43)
Upadacitinib 15 mg	2,41 (1,47; 3,95) (*)	0,55	32,60 (10,92; 68,09)
Ozanimod	1,65 (1,24; 2,19) (*)	0,27	14,89 (5,51; 27,35)
Ustekinumab	1,53 (1,09; 2,15) (*)	0,22	12,28 (2,09; 26,60)
Placebo	1 (Reference)	0,00	0 (Reference)



I resultaterne for netværksmetaanalysen ses statistisk signifikante relative effektforskelle mellem alle lægemidlerne og placebo, og den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

#### **Fagudvalgets vurdering af mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling**

Fagudvalget vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Denne inddeling er baseret på de relative og absolutte forskelle mellem lægemidlerne samt rangeringen af lægemidlerne ifølge P-scores.

Fagudvalget vurderer, at upadacitinib, filgotinib, golimumab og vedolizumab er forbundet med de største andele af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling.

En oversigt over de to grupper kan ses i tabellen herunder.

Gruppe	Intervention
1	Filgotinib
	Golimumab
	Upadacitinib
	Vedolizumab (i.v.)
2	Ustekinumab
	Ozanimod

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

#### **5.3.4 Præsentation af resultater for livskvalitetseffekt mål hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)**

I behandlingsvejledningen har fagudvalget valgt at vurdere effektmålet ud fra data indhentet vha. redskabet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ).

Det tilgængelige IBDQ-data for upadacitinib baseret på UC1-3-studierne er præsenteret herunder. Data for de øvrige lægemidler fremgår i Medicinrådets behandlingsvejledning og tillæg.

Upadacitinib forbedrer livskvaliteten relativt i forhold til placebo hos BMSL-naive patienter – både for IBDQ-remission og IBDQ-forbedring. Forskellene til placebo er klinisk relevante for begge måder at opgøre livskvalitet på og ved både uge 8 og uge 52, se tabel herunder.



**Tabel 5-8: Livskvalitet vurderet med IBDQ for upadacitinib sammenlignet med placebo ved uge 8 og 52 (BMLS-naive)**

IBDQ – remission	BMLS-naive	N	Resultat	Forskel
U-ACCOMPLISH, uge 8	Upadacitinib 45 mg	166	107 (64,5 %)	27,4 %-point (14,6; 40,2)
	Placebo	81	30 (37,0 %)	
U-ACHIEVE, uge 8	Upadacitinib 45 mg	145	93 (64,2)	35,0 (21,9;48,1)
	Placebo	72	21 (29,2)	
U-ACHIEVE, uge 52	Upadacitinib 15 mg	75	52 (69,3)	32,4 (16,7; 48,1)
	Upadacitinib 30 mg	77	59 (76,9)	40,0 (24,8; 55,1)
	Placebo	65	24 (36,9)	
IBDQ – forbedring fra baseline	BMLS-naive	N	Resultat	Forskel
U-ACCOMPLISH, uge 8	Upadacitinib 45 mg	152	50,6 point	23,7 point (14,5; 32,9)
	Placebo	74	26,9 point	
U-ACHIEVE, uge 8	Upadacitinib 45 mg	131	51,8	25,3 (16,0; 34,5)
	Placebo	56	26,5	
U-ACHIEVE, uge 52	Upadacitinib 15 mg	75	51,7	28,7 (16,3; 41,1)
	Upadacitinib 30 mg	77	61,5	38,4 (26,3; 50,5)
	Placebo	65	23,0	

I forhold til at sammenligne effekten af BMLS-lægemidler med hinanden finder fagudvalget, at det tilgængelige data er så fragmenteret og svært sammenligneligt, at det ikke kan anvendes til at sammenligne lægemidlerne med hinanden.

### **5.3.5 Præsentation af resultater for bivirkninger hos alle patienter (vigtigt effektmål)**

Der var få alvorlige uønskede hændelser (SAE's) ved behandling med upadacitinib efter 8 uger (< 3 %) og fra 8-52 uger (6-7 %), og i begge studiefaser sås flere SAE's i placebo grupperne, se Tabel 5-9.

Andelene, der ophørte behandling med upadacitinib ved uge 8, var lave i begge studier (3,8 % og 3,2 % for upadacitinib 45 mg og 12,3 % og 7,5 % for placebo). Ophør grundet



utilstrækkelig effekt og uønskede hændelser var hyppigere i placebo-grupperne. I vedligeholdelsesstudiet ophørte ligeledes flere i placebo-gruppen grundet uønskede hændelser (placebo: 9,4 %, upadacitinib 15 mg: 2,7% og upadacitinib 30 mg: 5,2 %).

**Table 5-9: Hændelsesfrekvenser for alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i upadacitinib studier (alle patienter)**

Opfølgningstid, uger	Intervention	Blandet	
		Andel patienter %	
UC1: 8 uger	Upadacitinib 45 mg	8/319	3%
	Placebo	9/155	6 %
UC2: 8 uger	Upadacitinib 45 mg	11/344	3 %
	Placebo	8/177	5 %
UC3: 8-58	Upadacitinib 15 mg	10/148	7 %
	Upadacitinib 30 mg	9/154	6 %
	Placebo	19/149	13 %

For at sammenligne upadacitinibs sikkerhed med de øvrige lægemidler er der foretaget en kvalitativ sammenligning af upadacitinib og de øvrige lægemidlers bivirkningsprofil baseret på lægemidlernes respektive produktresuméer.

Fagudvalget har valgt ikke at foretage en statistisk analyse af SAE's. Dette skyldes, at SAE's er opgjort ved forskellige studiedesigns, hvor data for studier med re-randomiseret design er opgjort for induktionsperioden og vedligeholdelsesperioden separat, mens øvrige studier samler hændelser for hele behandlingsperioden. I de inkluderede studier er der desuden få observerede events i placebo-gruppen. Da placebo er den intervention, der binder netværksmetaanalysen sammen, medfører dette en stor usikkerhed i estimatet af forskellene.

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

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser for lægemidlerne overordnet set er sammenlignelig mellem lægemidlerne i den observerede studieperiode. Se næste afsnit for yderligere beskrivelse af bivirkningstyper og alvorlighed samt vurdering af sikkerheden for JAK-hæmmere som lægemiddelklasse.



### 5.3.6 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

#### Sikkerhedsprofil for upadacitinib

I de placebo-kontrollerede kliniske induktions- og vedligeholdelsesstudier af colitis ulcerosa var den hyppigst rapporterede bivirkning ( $\geq 3\%$  af patienterne), med upadacitinib 45 mg, 30 mg eller 15 mg, infektioner i de øvre luftveje (19,9 %), øget kreatinfosfokinase i blodet (7,6 %), akne (6,3 %), neutropeni (6,0 %), udslæt (5,2 %), herpes zoster (4,4 %), hyperkolesterolæmi (4,0 %), folliculitis (3,6 %), herpes simplex (3,2 %) og influenza (3,2 %).

I bilag 9.7 er de observerede bivirkninger hos patienter i behandling med upadacitinib opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger, som opgjort i produktresuméet for upadacitinib. Inden for hver enkelt SOC og hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter deres alvorlighed.

#### Vurdering af klasseeffekt for JAK-hæmmere

EMA's sikkerhedskomiteé (PRAC) har for nylig gennemgået JAK-hæmmernes sikkerhed [4] baseret på tilgængelige data. Gennemgangen bekræfter, at der er øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, kræft, venetromboser, alvorlige infektioner og død sammenlignet med TNF-alfa-hæmmere. PRAC konkluderer, at disse sikkerhedsresultater gælder for alle godkendte anvendelser af JAK-hæmmere ved kroniske inflammatoriske lidelser, herunder colitis ulcerosa.

På den baggrund skriver Lægemiddelstyrelsen vedr. JAK-hæmmere (herunder upadacitinib) [5]:

Der er observeret en øget forekomst af malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (VTE) og mortalitet hos patienter med reumatoid arthritis (RA) med visse risikofaktorer, ved behandling med JAK-hæmmere sammenlignet med TNF $\alpha$ -hæmmere. Disse risici betragtes som en klasseeffekt, der er relevant på tværs af alle godkendte indikationer for JAK-hæmmere inden for inflammatoriske og dermatologiske lidelser.

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

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

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

Anbefalingerne vedrørende dosering er revideret for visse patientgrupper med risikofaktorer.

Periodisk undersøgelse af huden anbefales for alle patienter.



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

#### **Fagudvalgets vurdering af bivirkninger**

Fagudvalget vurderer, at interventionerne inddeles i to grupper ift. bivirkninger. Dette er primært baseret på lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (i.v. og s.c.) er sammenlignelige. Fagudvalget vægter, at JAK-hæmmere, som klasse, har en mere alvorlig bivirkningsprofil sammenlignet med disse øvrige lægemidler. Fagudvalget har tidligere vurderet, at bivirkningsprofilen for ozanimod ligeledes er mere alvorlig end for øvrige lægemidler, som ikke er af klassen JAK-hæmmere.

En oversigt over grupperne kan ses i tabellen herunder.

Fagudvalget vurderer, at vaccine mod Herpes Zoster er relevant i forbindelse med behandling med upadacitinib.

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

#### **5.3.7 Øvrige forhold:**

Fagudvalget har også set på to øvrige forhold i forhold til effekt og bivirkninger for upadacitinib. Disse forhold er '8-ugers vs. 16-ugers induktionsfase' og '15 mg vs. 30 mg vedligeholdelsesdosis'. I beskrivelsen af disse forhold skelnes ikke mellem bio-naive og bio-erfarne patienter.



#### 5.3.7.1 8-ugers vs. 16-ugers induktions periode

I induktionsstudierne UC1 og UC2 var det muligt for patienter, som ikke havde opnået respons ved uge 8, at forlænge induktionsperioden med 45 mg upadacitinib dagligt i open-label. I alt 125 patienter fortsatte i den forlængede induktion med upadacitinib 45 mg frem til uge 16.

Effekt ved forlænget induktionsperiode: Ud af 125 patienter opnåede 48,3 % et respons ved den adapterede Mayo-score ved uge 16, mens 5,6 % opnåede remission. Af de 45 patienter, som herefter fortsatte i vedligeholdelsesfasen, opnåede hhv. 19 % og 33,3 % remission ved uge 52 med hhv. upadacitinib 15 mg og upadacitinib 30 mg.

Bivirkninger: Der blev observeret en 3 gange højere hyppighed af herpes zoster ved induktionsbehandlingsperiode på 16 uger vs. 8 uger samt flere tilfælde af forhøjede leverenzzymer. Dette er ifølge EMA de mest alvorlige kortsigtede risici.

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

#### 5.3.7.2 15 mg vs. 30 mg som vedligeholdelsesdosis

Både upadacitinib i 15 mg og 30 mg dosering har vist klinisk relevante effekter overfor placebo. Der er en tendens til, at effektestimater for 30 mg upadacitinib er større end for upadacitinib 15 mg for de fleste effektmål [3]. Der er ikke lavet en formel sammenligning af de to doser.

Bivirkninger: Der er ikke observeret en tydelig forskel i uønskede hændelser for de to doser. Enkelte hændelser kan være dosisafhængige, fx stigning i CPK, neutropeni og folliculitis.

I studier af reumatoid arthritis sås en mindre fordelagtig bivirkningsprofil for 30 mg vs. 15 mg, hvilket inkluderer alvorlige infektioner, opportunistisk infektion, herpes zoster, malignitet, MACE og død. Det samme billede er ikke tydeligt i studier af patienter med colitis ulcerosa. Sikkerhedsdata for reumatoid arthritis kan dog alligevel være relevant for denne vurdering, idet det baserer sig på en flere data end for colitis ulcerosa (2400 patienter med reumatoid arthritis vs. 600 patienter med colitis ulcerosa).

EMA beskriver, at lavest mulige effektive dosis bør anvendes, og at en dosis på 30 mg kan være passende til fx patienter med høj sygdomsbyrde eller patienter, som har brug for 16-ugers induktionsbehandling, som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet. Til patienter over 65 år anbefales 15 mg [1]. Fagudvalget er enige i denne vurdering.





### 5.3.8 Risiko for bias

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

Overordnet set er risikoen for bias lav for de inkluderede studier, også for U-ACHIEVE og U-ACCOMPLISH. Risiko for bias-profilen fremgår af bilag 9.2, mens der for studier af de øvrige lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning.

### 5.3.9 Fra evidens til anbefaling

Upadacitinib har vist en klinisk relevant effekt på klinisk remission, steroidfri remission, mukosal heling og livskvalitet sammenlignet med placebo for BMSL-naive patienter.

Sammenligningen med andre BMSL-lægemidler er begrænset til kun at omfatte de lægemidler, hvor der findes tilgængelige data, der kan indgå i de sammenlignende analyser.

Fagudvalget vurderer, at en sammenlignelig andel af patienter opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med upadacitinib, golimumab, infliximab, ozanimod og vedolizumab (i.v.).

Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, er sammenlignelig mellem upadacitinib, filgotinib, golimumab og vedolizumab.

Fagudvalget vægter dog højest, at EMA's sikkerhedskomiteé og Lægemiddelstyrelsen på baggrund af en gennemgang af sikkerhedsdata for JAK-hæmmere har anbefalet kun at anvende JAK-hæmmere til patienter med specifikke risikofaktorer, hvis der ikke findes alternative behandlinger.

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

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

Fagudvalget har ikke taget stilling til, om lægemidler i kategorien 'Anvend ikke rutinemæssigt' (upadacitinib, filgotinib, ozanimod og tofacitinib) kan ligestilles. Eventuel anvendelse af de tre lægemidler til patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa bør ske ud fra en konkret klinisk vurdering.



## 5.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål

### 5.4.1 Præsentation af resultater for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (kritisk effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

**Tabel 5-10: Klinisk remission ved uge 8 for upadacitinib 45 mg vs. placebo (BMSL-erfarne patienter)**

Klinisk remission ved adapteret Mayo-score	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Forskel
U-ACHIEVE (UC1)	N=168 17,9 %	N=78 0,4 %	17,5 %-point (11,4; 23,6)
U-ACCOMPLISH (UC2)	N=173 29,6 %	N=89 2,4 %	27,1 %-point (19,6; 34,7)

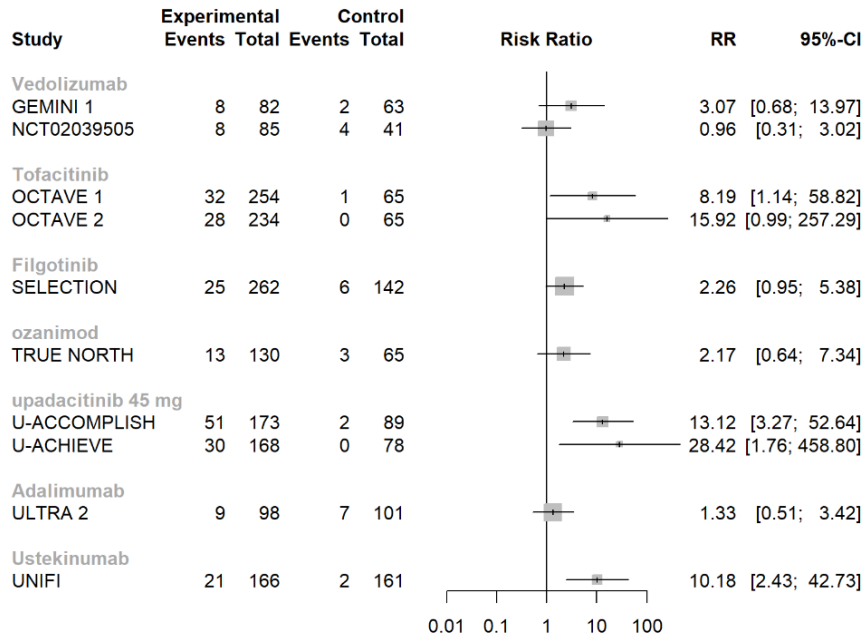
I UC1 opnåede 17,9 % af BMSL-erfarne klinisk remission med upadacitinib-behandling vs. 0,4 % med placebo. Dette svarer til en forskel på 17,5 %-point (11,4; 23,6) sammenlignet med placebo.

I UC2 opnåede 29,6 % af BMSL-erfarne patienter klinisk remission med upadacitinib-behandling vs. 2,4 % med placebo. Dette svarer til en forskel på 27,1 %-point (19,6; 34,7) sammenlignet med placebo.

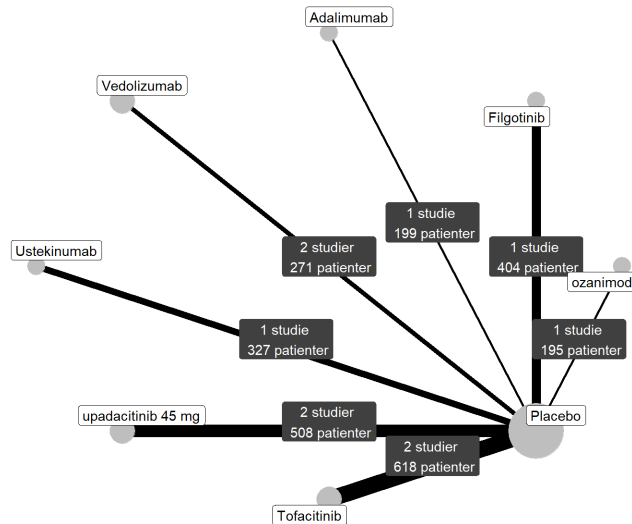
Der ses således en klinisk relevant effekt af upadacitinib overfor placebo vedr. klinisk remission efter induktionsbehandling.

Upadacitinib er sammenlignet med de andre BMSL-lægemidler via en netværksmetaanalyse med placebo som fælles komparator. I analysen indgår data fra 6-10 uger for upadacitinib 45 mg og alle komparatorerne.

Resultater for alle enkelte studier, som indgår i netværksmetaanalysen, kan ses herunder i Figur 7. Netværket er illustreret i Figur 8. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i tabel 5-11. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 9.5 og 9.6.



Figur 7: Klinisk remission for hver enkelt studie/lægemedel sammenlignet med placebo (BMSL-erfarne patienter)



Figur 8: Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) – netværk



**Tabel 5-11: Klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) – resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Upadacitinib 45 mg	15,31 (4,42; 53,06) (*)	0,90	38,79 (9,26; 97,29)
Ustekinumab	10,18 (2,43; 42,73) (*)	0,82	24,90 (3,87; 97,29)
Tofacitinib	10,23 (2,05; 51,10) (*)	0,81	25,01 (2,84; 97,29)
Filgotinib	2,26 (0,95; 5,38)	0,45	3,41 (-0,14; 11,86)
Ozanimod	2,17 (0,64; 7,34)	0,42	3,16 (-0,98; 17,18)
Vedolizumab	1,47 (0,59; 3,65)	0,28	1,27 (-1,11; 7,18)
Adalimumab	1,33 (0,51; 3,42)	0,24	0,88 (-1,32; 6,56)
Placebo	1 (Reference)	0,10	0 (Reference)

I behandlingsarmene for nogle af de inkluderede studier (særligt OCTAVE 1 og 2 med tofacitinib og U-ACHIEVE med upadacitinib) rapporteres meget få hændelser i placeboarmen. Dette medfører en generel usikkerhed i analysen, som afspejles i brede konfidensintervaller.

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

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses der statistisk signifikante effektforskelle mellem upadacitinib og hhv. placebo, filgotinib, ozanimod, adalimumab og vedolizumab. Ustekinumab og tofacitinib viser også statistisk signifikante relative effektforskelle ift. placebo og ift. vedolizumab og adalimumab. Alle disse forskelle overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

#### **Fagudvalgets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling**

Fagudvalget vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling. Denne inddeling er baseret på de statistisk signifikante absolutte og relative effektforskelle mellem lægemidlerne samt rangeringen af lægemidlerne ifølge P-scores.

En oversigt over de to grupper kan ses i tabellen herunder.



Gruppe	Intervention
1	Tofacitinib
	Upadacitinib
	Ustekinumab
2	Adalimumab
	Filgotinib
	Ozanimod
	Vedolizumab

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

#### 5.4.2 Præsentation af resultater for steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (kritisk effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet ved klinisk spørgsmål 1.

Data for steroidfri remission ved behandling med upadacitinib 15 mg og 30 mg sammenlignet med placebo kan ses herunder.

**Tabel 5-12: Steroidfri klinisk remission ved uge 52 for upadacitinib 15 mg og 30 mg sammenlignet med placebo (BMSL-erfarne patienter)**

	Upa 15	Upa 30	Placebo	Forskel 15 mg vs. PBO	Forskel 30 mg vs. PBO
Steroidfri remission ud af samlet andel i vedligeholdelsesstudie	N=73 39,4 %	N=77 46,8%	N=84 7,2 %	32,2 % 19,6; 44,8	39,6 % (27,0; 52,3)

Ved upadacitinib 15 mg opnår 39,4 % steroidfri remission efter 52-ugers behandling. Tilsvarende opnår 46,8 % steroidfri remission ved upadacitinib 30 mg. I forhold til placebo ses en forskel på hhv. 32,2 %-point og 39,6 %-point. Der ses således en klinisk relevant effekt af upadacitinib for steroidfri remission overfor placebo.

Fagudvalget vurderer, at effektmålet for upadacitinib ikke kan sammenlignes med komparatorerne, idet der for opgørelsen af effektmålet for upadacitinib indgår et krav om længde af den steroidfri periode, hvilket ikke er tilfældet for alle komparatorerne. Fagudvalget fremhæver, at længden af den steroidfri periode er af afgørende betydning



for patienten, og at opgørelsen i upadacitinib-studier derved har en styrke. Fagudvalget mener, at fremtidige kliniske studier ligeledes bør rapportere længden af den steroidfri periode.

Effekten af upadacitinib på steroidfri remission er ikke dårligere end observeret for andre lægemidler, selvom definitionen er mere stringent. Der laves ikke en ny klinisk rangering for effektmålet, idet data ikke kan sammenlignes. Herunder kan ses den kliniske rangering af lægemidlerne fra behandlingsvejledningen.

Gruppe	Intervention
1	Adalimumab
	Tofacitinib
	Ustekinumab
	Vedolizumab (i.v. og s.c.)
2	-
	-

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

\*For dette effektmål kunne golimumab og infliximab ikke vurderes. Definitionen af steroidfri remission er anderledes for upadacitinib, ozanimod og filgotinib i forhold til tidligere lægemidler. Derfor indgår disse lægemidler ikke i rangeringen. Upadacitinib og ozanimod har vist en statistisk signifikant forskel til placebo hos BMSL-erfarne patienter, mens der ikke er dokumenteret en forskel til placebo for filgotinib hos disse patienter.

#### 5.4.3 Præsentation af resultater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) (vigtigt effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

**Tabel 5-13: Mukosal heling for upadacitinib 15 mg og 30 mg sammenlignet med placebo ved uge 52 (BMSL-erfarne)**

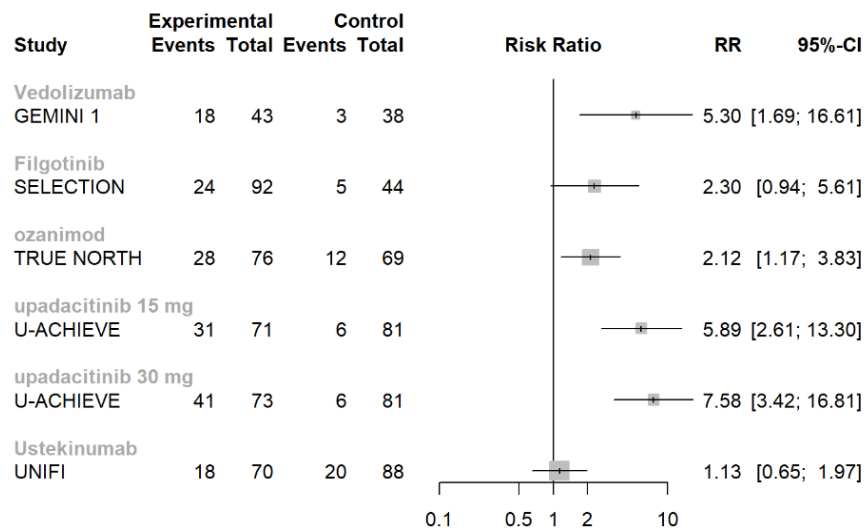
Mukosal heling	Upa 15	Upa 30	Placebo	Forskel 15 mg vs. PBO	Forskel 30 mg vs. PBO
	N=71	N=73	N=81	35,5 %	48,3 %
	43,3 %	56,1%	7,8 %	(22,4; 48,6)	(35,0; 61,5)



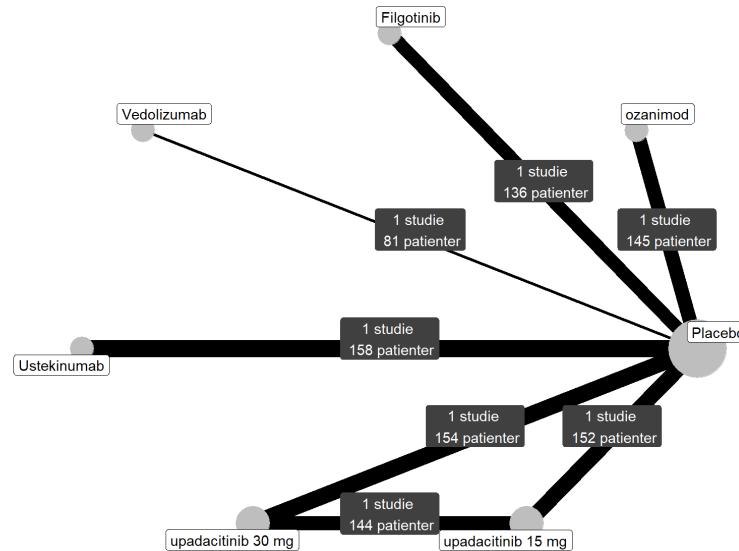
Ved upadacitinib 15 mg opnår 43,3 % mukosal heling efter 52-ugers behandling. Tilsvarende opnår 56,1 % mukosal heling ved upadacitinib 30 mg, mens det opnås af 7,8 % ved placebo. I forhold til placebo ses derfor en forskel på hhv. 35,5 %-point og 48,3 %-point for hhv. 15 mg og 30 mg. Der ses således en klinisk relevant effekt af upadacitinib for mukosal heling overfor placebo.

Upadacitinib er sammenlignet med de andre BMLS-lægemidler via en netværksmetaanalyse med placebo som fælles komparator. I analysen indgår data fra 52-58 uger. I upadacitinib-studiet er effektmålet opgjort efter 52 uger. I analysen indgår data for upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg, ozanimod, filgotinib, golimumab, ustekinumab og vedolizumab, og der er således ikke data for adalimumab, infliximab eller tofacitinib.

Resultater for alle enkelte studier, som indgår i netværksmetaanalysen, kan ses herunder i figur 9. Netværket er illustreret i figur 10. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5-14. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 9.5 og 9.6.



**Figur 9: Mukosal heling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo (BMSL-erfarne patienter)**



**Figur 10. Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) - netværk**

**Tabel 5-14: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter) – Resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Upadacitinib 30 mg	7,58 (3,42;16,81)(*)	0,93	74,80 (27,50; 88,64)
Upadacitinib 15 mg	5,89 (2,61; 13,30)(*)	0,76	55,62 (18,31; 88,64)
Vedolizumab	5,30 (1,69; 16,61)(*)	0,75	48,89 (7,87; 88,64)
Filgotinib	2,30 (0,94; 5,61)	0,44	14,72 (-0,69; 52,42)
Ozanimod	2,12 (1,17; 3,83)(*)	0,41	12,71 (1,95; 32,17)
Ustekinumab	1,13 (0,65; 1,97)	0,14	1,49 (-3,98; 11,01)
Placebo	1 (Reference)	0,12	0 (Reference)

I behandlingsarmene for nogle af de inkluderede studier (særligt GEMINI 1 for vedolizumab) rapporteres meget få hændelser i placeboarmen, hvilket medfører en generel usikkerhed i analysen.

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





I resultaterne for netværksmetaanalysen ses der statistisk signifikante forskelle mellem upadacitinib og hhv. placebo, ozanimod og ustekinumab. Herudover ses en statistisk signifikant relativ effektforskel mellem vedolizumab og placebo samt mellem vedolizumab og ustekinumab. Forskellene overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, om end konfidensintervallet er meget bredt.

#### **Fagudvalgets vurdering af mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling**

Fagudvalget vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. klinisk effekt målt ved andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Denne inddeling er baseret på de relative og absolutte forskelle mellem lægemidlerne samt rangeringen af lægemidlerne ifølge P-scores.

Fagudvalget finder, at vedolizumab og upadacitinib (15 og 30 mg) på baggrund af resultaterne fra netværksmetaanalyserne er forbundet med den største andel af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling.

En oversigt over de to grupper kan ses herunder.

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe

#### **5.4.4 Præsentation af resultater for livskvalitet hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)**

Det tilgængelige IBDQ-data for upadacitinib baseret på UC1-3-studierne er præsenteret herunder. Upadacitinib forbedrer livskvaliteten relativt til placebo hos BMSL-naive patienter. Forskellene til placebo er klinisk relevante for begge måder at opgøre livskvalitet på og ved både uge 8 og uge 52, se tabel herunder.



**Tabel 5-15: Livskvalitet vurderet med IBDQ for upadacitinib sammenlignet med placebo ved uge 8 og 52 (BMLS-erfarne)**

<b>IBDQ – remission</b>	<b>BMLS-erfarne</b>	<b>N</b>	<b>Resultat (%)</b>	<b>Forskel</b>
U-ACCOMPLISH, uge 8	Upadacitinib 45 mg	175	105 (60,0)	39,6 %-point (28,6; 50,5)
	Placebo	93	19 (20,4)	
U-ACHIEVE, uge 8	Upadacitinib 45 mg	174	102 (58,5)	40,2 %-point (29,0; 51,3)
	Placebo	82	15 (18,3)	
U-ACHIEVE, uge 52	Upadacitinib 15 mg	73	39 (53,4)	31,4 %-point (17,8; 45,1)
	Upadacitinib 30 mg	77	52, (67,7)	
	Placebo	84	18 (21,9)	

<b>IBDQ – forbedring fra baseline</b>	<b>BMLS-erfarne</b>	<b>N</b>	<b>Resultat (point)</b>	<b>Forskel</b>
U-ACCOMPLISH, uge 8	Upadacitinib 45 mg	163	53,7	37,8 point (29,5; 46,1)
	Placebo	82	15,9	
U-ACHIEVE, uge 8	Upadacitinib 45 mg	161	57,3	40,9 (31,5; 50,4)
	Placebo	69	16,4	
U-ACHIEVE, uge 52	Upadacitinib 15 mg	73	48,5	31,4 (17,8; 45,1)
	Upadacitinib 30 mg	77	57,3	
	Placebo	84	17,1	

#### **5.4.5 Præsentation af resultater for bivirkninger hos alle patienter**

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

#### **5.4.6 Fra evidens til anbefaling**

Upadacitinib har vist en klinisk relevant effekt på klinisk remission, steroidfri remission, mukosal heling og livskvalitet sammenlignet med placebo for BMLS-erfarne patienter.



Sammenligningen med andre BMSL-lægemidler er begrænset til kun at omfatte de lægemidler, hvor der findes tilgængelige data, der kan indgå i de sammenlignende analyser.

Fagudvalget vurderer, at en sammenlignelig andel af patienter opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med upadacitinib, tofacitinib og ustekinumab.

Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling, er sammenlignelig mellem upadacitinib (15 mg og 30 mg) og vedolizumab.

Lægemidlerne kan ikke sammenlignes for steroidfri remission og livskvalitet pga. forskelle i definition og indsamling af effektmålene.

Som ved klinisk spørgsmål 1 vægter fagudvalget dog højest, at EMA's sikkerhedskomiteé og Lægemiddelstyrelsen på baggrund af en gennemgang af sikkerhedsdata for JAK-hæmmere har anbefalet kun at anvende JAK-hæmmere til patienter med specifikke risikofaktorer, hvis der ikke findes alternative behandlinger.

Fagudvalget vurderer derfor, at upadacitinib kan overvejes som behandling til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.

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

Fagudvalget har ikke taget stilling til, om lægemidler i kategorien 'Overvej' (upadacitinib, filgotinib, ozanimod og tofacitinib) kan ligestilles. Eventuel anvendelse af de tre lægemidler til patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa bør ske ud fra en konkret klinisk vurdering.

## 5.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler

I EMA's produktresumé fremgår det, at upadacitinib ikke må anvendes (kontraindikation) af kvinder, som er gravide eller ikke anvender sikker kontraception, idet der i dyreforsøg er påvist reproduktionstoksicitet med påvirkning af knogler og hjerte hos hhv. rotte- og kaninfostre, som var blevet eksponeret for upadacitinib *in utero*. Dyrestudier tyder ikke på skadevirkninger, hvad angår fertiliteten.

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

## 5.6 Øvrige forhold

Upadacitinib administreres som en oral tabletbehandling, hvilket kan være en fordel for nogle patienter.



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



## 6. Referencer

1. European Medicines Agency. Rinvoq: EPAR - Produktresumé. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Rinvoq: EPAR - Public Assessment Report. 2022.
3. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. 2022;399(10341):2113–28.
4. European Medicines Agency (EMA). Anbefaling vedr. JAK-hæmmere. 2022.
5. Lægemedelstyrelsen. Opdaterede anbefalinger for brugen af Januskinase-hæmmere for at minimere risici for malignitet, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner, venøs tromboemboli og mortalitet [internet]. 2023 [citeret 25. maj 2023]. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/opdaterede-anbefalinger-for-brugen-af-januskinase-haemmere-for-at-minimere-risici-for-malignitet,-alvorlige-kardiovaskulaere-haendelser,-alvorlige-infektioner,-venoes-tromboemboli-og-mortalitet/>



## 7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme	
Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Medlemmer	Udpeget af
Mette Esbjørn <i>Ledende overlæge/cheflæge</i>	Region Nordjylland
Anne-Mette Haase <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Ove Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen (næstformand) <i>Cheflæge, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Fjóla Høg Nielsen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mark Bremholm Ellebæk <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden
Michael Staun <i>Overlæge, dr. med.</i>	Inviteret af formanden
Rasmus Gaardskær Nielsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Joy Christina Hult <i>Ledende oversygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Benthe Bertelsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Vera Slyk Pedersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	16. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.





## 9. Bilag

### 9.1 Kliniske spørgsmål

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

- Upadacitinib

#### *Komparatorer*

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

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

- Upadacitinib

#### *Komparatorer*

- Adalimumab
- Filgotinib



- Golimumab
- Infliximab
- Tofacitinib
- Ustekinumab
- Vedolizumab

### Effektmål

De relevante effektmål fremgår af tabel herunder.

**Tabel 9-1: Oversigt over valgte effektmål**

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

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



## 9.2 Cochrane – risiko for bias

**Tabel 9-2: Vurdering af risiko for bias for U-Achieve og U-Accomplish**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret vha. et interaktivt responsystem. Baslinekarakteristikken tyder på en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbeltblindet og randomiseret.
Manglende data for effektmål	Lav	Analysen af de relevante effektmål er foretaget på full analysis set (FAS)-populationen. Der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Der er tale om veldefinerede effektmål, som vurderes at være målt korrekt.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til studieprotokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



### 9.3 Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1

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

**Tabel 9-3: Relativ risiko (95 % CI) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Golimumab	Infliximab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,82 (0,38; 1,79)	0,58 (0,26; 1,30)	0,58 (0,33; 1,04)	0,49 (0,20; 1,16)	1,63 (1,04; 2,53) (*)	0,86 (0,41; 1,84)	0,34 (0,16; 0,74) (*)	0,88 (0,38; 2,03)	0,64 (0,29; 1,44)
Filgotinib	1,21 (0,56; 2,63)	Filgotinib	0,71 (0,28; 1,78)	0,71 (0,34; 1,47)	0,59 (0,22; 1,58)	1,97 (1,05; 3,72) (*)	1,05 (0,43; 2,53)	0,41 (0,17; 1,01)	1,07 (0,41; 2,76)	0,78 (0,31; 1,97)
Golimumab	1,72 (0,77; 3,84)	1,41 (0,56; 3,56)	Golimumab	1,00 (0,46; 2,15)	0,84 (0,31; 2,29)	2,79 (1,43; 5,46) (*)	1,48 (0,60; 3,67)	0,59 (0,23; 1,47)	1,51 (0,57; 4,00)	1,11 (0,43; 2,85)
Infliximab	1,72 (0,96; 3,06)	1,42 (0,68; 2,95)	1,00 (0,47; 2,15)	Infliximab	0,84 (0,36; 1,93)	2,79 (1,93; 4,04) (*)	1,48 (0,73; 3,03)	0,59 (0,28; 1,22)	1,51 (0,68; 3,36)	1,11 (0,52; 2,38)
Ozanimod	2,05 (0,86; 4,89)	1,69 (0,63; 4,50)	1,19 (0,44; 3,26)	1,19 (0,52; 2,75)	Ozanimod	3,33 (1,58; 7,04) (*)	1,77 (0,67; 4,65)	0,70 (0,26; 1,86)	1,80 (0,64; 5,05)	1,32 (0,48; 3,60)
Placebo	0,62 (0,39; 0,96) (*)	0,51 (0,27; 0,95) (*)	0,36 (0,18; 0,70) (*)	0,36 (0,25; 0,52) (*)	0,30 (0,14; 0,63) (*)	Placebo	0,53 (0,29; 0,98) (*)	0,21 (0,11; 0,39) (*)	0,54 (0,27; 1,10)	0,40 (0,20; 0,77) (*)
Tofacitinib	1,16 (0,54; 2,46)	0,95 (0,40; 2,30)	0,67 (0,27; 1,67)	0,67 (0,33; 1,38)	0,56 (0,21; 1,48)	1,88 (1,02; 3,47) (*)	Tofacitinib	0,40 (0,16; 0,95) (*)	1,02 (0,40; 2,59)	0,75 (0,30; 1,85)



Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Golimumab	Infliximab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Upadacitinib 45 mg	2,93 (1,36; 6,33) (*)	2,41 (0,99; 5,90)	1,71 (0,68; 4,28)	1,70 (0,82; 3,54)	1,43 (0,54; 3,80)	4,76 (2,54; 8,94) (*)	2,53 (1,05; 6,09) (*)	Upadacitinib 45 mg	2,58 (1,00; 6,65)	1,89 (0,75; 4,73)
Ustekinumab	1,14 (0,49; 2,62)	0,94 (0,36; 2,42)	0,66 (0,25; 1,76)	0,66 (0,30; 1,47)	0,55 (0,20; 1,55)	1,85 (0,91; 3,75)	0,98 (0,39; 2,50)	0,39 (0,15; 1,00)	Ustekinumab	0,73 (0,28; 1,94)
Vedolizumab	1,55 (0,70; 3,46)	1,28 (0,51; 3,21)	0,90 (0,35; 2,33)	0,90 (0,42; 1,94)	0,76 (0,28; 2,06)	2,52 (1,29; 4,92) (*)	1,34 (0,54; 3,31)	0,53 (0,21; 1,33)	1,36 (0,51; 3,61)	Vedolizumab

\* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



**Tabel 9-4: Relativ risiko (95% CI) for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Filgotinib	Golimumab	Ozanimod	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Filgotinib	Filgotinib	0,74 (0,27; 2,08)	1,75 (0,91; 3,35)	2,88 (1,60; 5,17) (*)	1,19 (0,55; 2,57)	0,95 (0,45; 2,02)	1,88 (0,95; 3,70)	1,16 (0,56; 2,41)
Golimumab	1,35 (0,48; 3,77)	Golimumab	2,35 (0,96; 5,75)	3,88 (1,66; 9,03) (*)	1,61 (0,60; 4,28)	1,28 (0,49; 3,38)	2,53 (1,02; 6,30) (*)	1,56 (0,60; 4,04)
Ozanimod	0,57 (0,30; 1,10)	0,42 (0,17; 1,04)	Ozanimod	1,65 (1,24; 2,19) (*)	0,68 (0,39; 1,20)	0,54 (0,31; 0,95) (*)	1,07 (0,69; 1,67)	0,66 (0,39; 1,11)
Placebo	0,35 (0,19; 0,63) (*)	0,26 (0,11; 0,60) (*)	0,61 (0,46; 0,81) (*)	Placebo	0,41 (0,25; 0,68) (*)	0,33 (0,21; 0,53) (*)	0,65 (0,46; 0,92) (*)	0,40 (0,26; 0,62) (*)
Upadacitinib 15 mg	0,84 (0,39; 1,81)	0,62 (0,23; 1,66)	1,47 (0,83; 2,59)	2,41 (1,47; 3,95) (*)	Upadacitinib 15 mg	0,80 (0,62; 1,04)	1,57 (0,86; 2,87)	0,97 (0,50; 1,88)
Upadacitinib 30 mg	1,05 (0,49; 2,23)	0,78 (0,30; 2,06)	1,84 (1,06; 3,19) (*)	3,02 (1,88; 4,85) (*)	1,25 (0,97; 1,62)	Upadacitinib 30 mg	1,97 (1,10; 3,53) (*)	1,22 (0,64; 2,31)
Ustekinumab	0,53 (0,27; 1,05)	0,40 (0,16; 0,98) (*)	0,93 (0,60; 1,45)	1,53 (1,09; 2,15) (*)	0,63 (0,35; 1,16)	0,51 (0,28; 0,91) (*)	Ustekinumab	0,62 (0,36; 1,07)
Vedolizumab	0,86 (0,42; 1,79)	0,64 (0,25; 1,66)	1,51 (0,90; 2,54)	2,48 (1,61; 3,84) (*)	1,03 (0,53; 1,99)	0,82 (0,43; 1,56)	1,62 (0,93; 2,82)	Vedolizumab

\* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



## 9.4 Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 1

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

**Table 9-5: Absolutte forskelle (95 % CI) for klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Adalimumab (ACR=16.15 %)	Filgotinib (ACR=19.61 %)	Golimumab (ACR=27.72 %)	Infliximab (ACR=27.75 %)	Ozanimod (ACR=33.11 %)	Placebo (ACR=9.93 %)	Tofacitinib (ACR=18.70 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 47.31 %)	Ustekinumab (ACR=18.37 %)	Vedolizumab (ACR=25.05 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-3,45 (-12,15; 15,40)	-11,57 (-20,49; 8,38)	-11,60 (-18,68; 1,02)	-16,96 (-26,34; 5,42)	6,22 (0,43; 15,24)	-2,54 (-11,11; 15,69)	-31,16 (-39,83; -12,40)	-2,22 (-11,37; 18,89)	-8,89 (-17,81; 10,99)
Filgotinib	3,45 (-7,11; 26,34)	0,00 (0,00; 0,00)	-8,11 (-19,92; 21,60)	-8,15 (-18,33; 13,06)	-13,51 (-25,75; 19,12)	9,67 (0,47; 27,00)	0,91 (-10,57; 28,59)	-27,70 (-39,28; 0,59)	1,24 (-10,79; 32,34)	-5,44 (-17,24; 24,19)
Golimumab	11,57 (-3,75; 45,80)	8,11 (-8,59; 50,12)	0,00 (0,00; 0,00)	-0,03 (-14,86; 31,85)	-5,39 (-22,96; 42,57)	17,78 (4,24; 44,27)	9,02 (-7,51; 50,00)	-19,59 (-36,26; 22,26)	9,35 (-7,92; 55,15)	2,67 (-14,29; 46,40)
Infliximab	11,60 (-0,57; 33,28)	8,15 (-6,27; 38,16)	0,03 (-14,81; 31,96)	0,00 (0,00; 0,00)	-5,36 (-21,06; 30,78)	17,82 (9,25; 30,21)	9,05 (-5,11; 37,99)	-19,56 (-33,94; 10,29)	9,38 (-5,88; 43,32)	2,71 (-12,11; 34,51)
Ozanimod	16,96 (-2,27; 62,84)	13,51 (-7,18; 68,60)	5,39 (-15,59; 62,68)	5,36 (-13,37; 48,47)	0,00 (0,00; 0,00)	23,18 (5,74; 60,00)	14,41 (-6,09; 68,29)	-14,20 (-34,85; 40,71)	14,74 (-6,55; 74,37)	8,06 (-12,90; 65,22)
Placebo	-6,22 (-9,78; -0,67)	-9,67 (-14,33; -0,89)	-17,78 (-22,64; -8,29)	-17,82 (-20,88; -13,38)	-23,18 (-28,41; -12,13)	0,00 (0,00; 0,00)	-8,76 (-13,31; -0,39)	-37,37 (-42,02; -28,66)	-8,43 (-13,48; 1,80)	-15,11 (-19,95; -5,66)
Tofacitinib	2,54 (-7,37; 23,65)	-0,91 (-11,85; 25,49)	-9,02 (-20,17; 18,62)	-9,05 (-18,60; 10,44)	-14,41 (-25,99; 16,01)	8,76 (0,21; 24,53)	0,00 (0,00; 0,00)	-28,61 (-39,54; -2,33)	0,33 (-11,03; 29,29)	-6,35 (-17,49; 21,21)



Intervention	Adalimumab (ACR=16.15 %)	Filgotinib (ACR=19.61 %)	Golimumab (ACR=27.72 %)	Infliximab (ACR=27.75 %)	Ozanimod (ACR=33.11 %)	Placebo (ACR=9.93 %)	Tofacitinib (ACR=18.70 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 47.31 %)	Ustekinumab (ACR=18.37 %)	Vedolizumab (ACR=25.05 %)
upadacitinib 45 mg	31,16 (5,74; 83,85)	27,70 (-0,24; 80,39)	19,59 (-8,87; 72,28)	19,56 (-4,96; 70,43)	14,20 (-15,31; 66,89)	37,37 (15,26; 78,89)	28,61 (0,97; 81,30)	0,00 (0,00; 0,00)	28,94 (-0,03; 81,63)	22,26 (-6,16; 74,95)
Ustekinumab	2,22 (-8,19; 26,22)	-1,24 (-12,50; 27,90)	-9,35 (-20,79; 21,00)	-9,38 (-19,49; 13,07)	-14,74 (-26,55; 18,33)	8,43 (-0,89; 27,36)	-0,33 (-11,49; 28,12)	-28,94 (-40,19; 0,09)	0,00 (0,00; 0,00)	-6,68 (-18,11; 23,60)
Vedolizumab	8,89 (-4,92; 39,72)	5,44 (-9,63; 43,29)	-2,67 (-18,00; 36,84)	-2,71 (-16,08; 26,00)	-8,06 (-23,92; 35,17)	15,11 (2,90; 38,93)	6,35 (-8,57; 43,27)	-22,26 (-37,31; 15,44)	6,68 (-8,91; 47,96)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate





**Tabel 9-6: Absolutte forskelle (95% CI for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter).**

Intervention	Filgotinib (ACR= 66.32 %)	Golimumab (ACR= 89.34 %)	Ozanimod (ACR= 37.94 %)	Placebo (ACR= 23.05 %)	Upadacitinib 15 mg (ACR= 55.65 %)	Upadacitinib 30 mg (ACR= 69.68 %)	Ustekinumab (ACR= 35.33 %)	Vedolizumab (ACR= 57.25 %)
Filgotinib	0,00 (0,00; 0,00)	-23,02 (-65,66; 10,66)	28,38 (-3,39; 62,06)	43,27 (13,82; 76,95)	10,67 (-24,84; 44,35)	-3,36 (-38,46; 30,32)	30,99 (-1,68; 64,67)	9,07 (-25,31; 42,75)
Golimumab	23,02 (-34,43; 33,68)	0,00 (0,00; 0,00)	51,39 (-1,36; 62,06)	66,28 (15,27; 76,95)	33,69 (-22,11; 44,35)	19,66 (-35,79; 30,32)	54,00 (0,55; 64,67)	32,09 (-22,76; 42,75)
ozanimod	-28,38 (-46,55; 6,51)	-51,39 (-73,80; 3,32)	0,00 (0,00; 0,00)	14,89 (5,51; 27,35)	-17,71 (-34,18; 11,40)	-31,73 (-47,81; -3,82)	2,61 (-10,97; 23,77)	-19,30 (-34,69; 6,56)
Placebo	-43,27 (-53,50; -24,86)	-66,28 (-79,45; -35,59)	-14,89 (-20,59; -7,32)	0,00 (0,00; 0,00)	-32,60 (-41,57; -17,89)	-46,62 (-55,30; -32,69)	-12,28 (-18,93; -2,94)	-34,19 (-42,33; -21,62)
Upadacitinib 15 mg	-10,67 (-40,47; 33,68)	-33,69 (-68,44; 10,66)	17,71 (-6,45; 60,39)	32,60 (10,92; 68,09)	0,00 (0,00; 0,00)	-14,03 (-26,76; 2,49)	20,32 (-4,77; 64,67)	-1,60 (-28,43; 42,75)
Upadacitinib 30 mg	3,36 (-33,52; 33,68)	-19,66 (-62,91; 10,66)	31,73 (2,20; 62,06)	46,62 (20,38; 76,95)	14,03 (-1,92; 34,70)	0,00 (0,00; 0,00)	34,34 (3,59; 64,67)	12,43 (-20,60; 42,75)
Ustekinumab	-30,99 (-48,39; 3,32)	-54,00 (-75,15; -1,36)	-2,61 (-15,26; 17,09)	12,28 (2,09; 26,60)	-20,32 (-36,25; 8,69)	-34,34 (-49,94; -6,42)	0,00 (0,00; 0,00)	-21,91 (-36,91; 4,15)
Vedolizumab	-9,07 (-38,75; 33,68)	-32,09 (-67,24; 10,66)	19,30 (-3,90; 58,33)	34,19 (13,99; 65,43)	1,60 (-26,00; 44,35)	-12,43 (-39,57; 30,32)	21,91 (-2,39; 64,14)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate



## 9.5 Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2

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

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

Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,59 (0,16; 2,12)	0,61 (0,13; 2,87)	1,33 (0,51; 3,42)	0,13 (0,02; 0,84) (*)	0,09 (0,02; 0,41) (*)	0,13 (0,02; 0,73) (*)	0,90 (0,24; 3,36)
Filgotinib	1,70 (0,47; 6,16)	Filgotinib	1,04 (0,23; 4,65)	2,26 (0,95; 5,38)	0,22 (0,04; 1,37)	0,15 (0,03; 0,67) (*)	0,22 (0,04; 1,19)	1,54 (0,44; 5,41)
ozanimod	1,64 (0,35; 7,66)	0,96 (0,21; 4,28)	ozanimod	2,17 (0,64; 7,34)	0,21 (0,03; 1,60)	0,14 (0,02; 0,81) (*)	0,21 (0,03; 1,40)	1,48 (0,32; 6,77)
Placebo	0,75 (0,29; 1,95)	0,44 (0,19; 1,05)	0,46 (0,14; 1,56)	Placebo	0,10 (0,02; 0,49) (*)	0,07 (0,02; 0,23) (*)	0,10 (0,02; 0,41) (*)	0,68 (0,27; 1,69)
Tofacitinib	7,72 (1,19; 49,94) (*)	4,53 (0,73; 28,16)	4,72 (0,63; 35,54)	10,23 (2,05; 51,10) (*)	Tofacitinib	0,67 (0,09; 5,10)	1,00 (0,12; 8,67)	6,97 (1,10; 44,27) (*)
upadacitinib 45 mg	11,55 (2,42; 55,15) (*)	6,78 (1,49; 30,86) (*)	7,07 (1,24; 40,31) (*)	15,31 (4,42; 53,06) (*)	1,50 (0,20; 11,43)	upadacitinib 45 mg	1,50 (0,23; 10,03)	10,43 (2,23; 48,72) (*)
Ustekinumab	7,69 (1,38; 42,88) (*)	4,51 (0,84; 24,10)	4,70 (0,72; 30,88)	10,18 (2,43; 42,73) (*)	1,00 (0,12; 8,59)	0,67 (0,10; 4,44)	Ustekinumab	6,94 (1,27; 37,95) (*)
Vedolizumab	1,11 (0,30; 4,12)	0,65 (0,18; 2,29)	0,68 (0,15; 3,10)	1,47 (0,59; 3,65)	0,14 (0,02; 0,91) (*)	0,10 (0,02; 0,45) (*)	0,14 (0,03; 0,79) (*)	Vedolizumab

\* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



**Tabel 9-8: Relativ risiko (95 % CI) for mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).**

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

\* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



## 9.6 Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 2

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

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

Intervention	Adalimumab (ACR= 3.59 %)	Filgotinib (ACR= 6.12 %)	Ozanimod (ACR= 5.87 %)	Placebo (ACR= 2.71 %)	Tofacitinib (ACR= 27.72 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 41.50 %)	Ustekinumab (ACR= 27.61 %)	Vedolizumab (ACR= 3.98 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-2,53 (-5,13; 6,86)	-2,28 (-5,11; 10,96)	0,88 (-1,32; 6,56)	-24,13 (-27,17; -4,48)	-37,91 (-40,75; -24,35)	-24,01 (-26,96; -7,57)	-0,39 (-3,01; 9,40)
Filgotinib	2,53 (-1,90; 18,53)	0,00 (0,00; 0,00)	0,25 (-4,50; 21,47)	3,41 (-0,14; 11,86)	-21,60 (-26,74; -10,35)	-35,38 (-40,15; -13,63)	-21,49 (-26,46; 5,11)	2,14 (-2,24; 17,56)
ozanimod	2,28 (-2,34; 23,93)	-0,25 (-4,81; 20,11)	0,00 (0,00; 0,00)	3,16 (-0,98; 17,18)	-21,85 (-26,94; -16,50)	-35,63 (-40,47; -7,99)	-21,73 (-26,71; 10,98)	1,90 (-2,70; 22,94)
Placebo	-0,88 (-2,54; 3,40)	-3,41 (-4,98; 0,33)	-3,16 (-5,07; 3,30)	0,00 (0,00; 0,00)	-25,01 (-27,18; -14,18)	-38,79 (-40,72; -32,10)	-24,90 (-26,96; -16,23)	-1,27 (-2,89; 2,76)
Tofacitinib	24,13 (0,69; 96,41)	21,60 (-1,66; 93,88)	21,85 (-2,19; 94,13)	25,01 (2,84; 97,29)	0,00 (0,00; 0,00)	-13,78 (-37,87; 58,50)	0,12 (-24,39; 72,39)	23,75 (0,39; 96,02)
upadacitinib 45 mg	37,91 (5,10; 96,41)	35,38 (2,99; 93,88)	35,63 (1,40; 94,13)	38,79 (9,26; 97,29)	13,78 (-22,29; 72,28)	0,00 (0,00; 0,00)	13,89 (-21,39; 72,39)	37,52 (4,91; 96,02)
Ustekinumab	24,01 (1,36; 96,41)	21,49 (-0,96; 93,88)	21,73 (-1,67; 94,13)	24,90 (3,87; 97,29)	-0,12 (-24,52; 72,28)	-13,89 (-37,36; 58,50)	0,00 (0,00; 0,00)	23,63 (1,07; 96,02)



Intervention	Adalimumab (ACR= 3.59 %)	Filgotinib (ACR= 6.12 %)	Ozanimod (ACR= 5.87 %)	Placebo (ACR= 2.71 %)	Tofacitinib (ACR= 27.72 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 41.50 %)	Ustekinumab (ACR= 27.61 %)	Vedolizumab (ACR= 3.98 %)
Vedolizumab	0,39 (-2,52; 11,22)	-2,14 (-4,99; 7,88)	-1,90 (-5,01; 12,36)	1,27 (-1,11; 7,18)	-23,75 (-27,10; -2,45)	-37,52 (-40,65; -22,92)	-23,63 (-26,88; -5,85)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate

**Tabel 9-10: Absolut risiko (95 % CI) for mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter).**

Intervention	Filgotinib (ACR= 26.09 %)	Ozanimod (ACR= 24.07 %)	Placebo (ACR= 11.36 %)	Upadacitinib 15 mg (ACR= 66.98 %)	Upadacitinib 30 mg (ACR= 86.16 %)	Ustekinumab (ACR= 12.86 %)	Vedolizumab (ACR= 60.25 %)
Filgotinib	0,00 (0,00; 0,00)	2,01 (-15,15; 52,18)	14,72 (-0,69; 52,42)	-40,89 (-59,20; 20,42)	-60,07 (-78,28; 0,20)	13,23 (-3,74; 61,82)	-34,17 (-54,14; 39,75)
ozanimod	-2,01 (-17,85; 44,27)	0,00 (0,00; 0,00)	12,71 (1,95; 32,17)	-42,91 (-58,19; -1,10)	-62,09 (-77,24; -21,22)	11,22 (-2,16; 41,32)	-36,18 (-53,60; 26,88)
Placebo	-14,72 (-21,44; 1,70)	-12,71 (-17,79; -3,52)	0,00 (0,00; 0,00)	-55,62 (-61,95; -41,33)	-74,80 (-81,04; -60,97)	-1,49 (-6,33; 6,92)	-48,89 (-56,63; -24,66)
upadacitinib 15 mg	40,89 (-6,10; 73,91)	42,91 (0,40; 75,93)	55,62 (18,31; 88,64)	0,00 (0,00; 0,00)	-19,18 (-38,15; 7,29)	54,12 (12,16; 87,14)	6,73 (-43,77; 39,75)
upadacitinib 30 mg	60,07 (-0,06; 73,91)	62,09 (7,86; 75,93)	74,80 (27,50; 88,64)	19,18 (-5,22; 33,02)	0,00 (0,00; 0,00)	73,30 (19,81; 87,14)	25,91 (-38,83; 39,75)
Ustekinumab	-13,23 (-21,60; 10,72)	-11,22 (-18,36; 4,86)	1,49 (-3,98; 11,01)	-54,12 (-62,18; -32,56)	-73,30 (-81,29; -52,25)	0,00 (0,00; 0,00)	-47,40 (-56,64; -14,52)
Vedolizumab	34,17 (-11,95; 73,91)	36,18 (-7,43; 75,93)	48,89 (7,87; 88,64)	-6,73 (-52,16; 33,02)	-25,91 (-71,18; 13,84)	47,40 (4,08; 87,14)	0,00 (0,00; 0,00)

ACR: Assumed control rate



## 9.7 Oversigt over bivirkninger for upadacitinib

**Tablet 9-11: Oversigt over bivirkninger indberettet for upadacitinib ved kliniske studier på tværs af indikationer**

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed*	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Infektioner i de øvre luftveje
	Almindelig	Bronkitis
		Herpes zoster
Herpes simplex		
Folikulitis		
Influenza		
Ikke almindelig	Urinvejsinfektion	
	Pneumoni	
	Oral candidiasis	
Immunsystemet	Almindelig	Diverticulitis
		Urticaria
	Ikke almindelig	Alvorlige hypersensivitesreaktioner
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi
		Lymfopeni
		Neutropeni
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperkolesterolæmi
		hyperlipidæmi
	Ikke almindelig	Hypertriglyceridæmi
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste
Hud og kutane væv	Meget almindelig	Akne
	Almindelig	Udslæt
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Abdominalmerter
		Kvalme



Systemorganklasse (SOC)	Hyppeghed*	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed Pyreksi
Andre Undersøgelser	Ikke almindelig	Øget kreatinfosfokinase i blodet Forhøjet ALAT Forhøjet ASAT Vægtøgning

I studier med atopisk dermatitis forekom bronkitis, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi, forhøjet ALAT og forhøjet ASAT med hyppigheden ikke almindelig.

I studier med reumatologisk sygdom forekom akne med hyppigheden almindelig og urticaria med hyppigheden ikke almindelig.

I studier med colitis ulcerosa forekom akne med hyppigheden almindelig; abdominalsmerter var mindre hyppige for upadacitinib end for placebo.

Alvorlige hypersensitivetsreaktioner inkluderer anafylaktisk reaktion og angioødem.