

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

*Direkte indplacering af filgotinib 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 rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 24. januar 2023

Ikrafttrædelsesdato 24. januar 2023

Dokumentnummer 162787

Versionsnummer 1.0



Indholdsfortegnelse

1. Medicinrådets anbefaling vedr. biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa	4
2. Begreber og forkortelser	7
3. Baggrund	8
3.1 Filgotinib	8
4. Metode	8
5. Resultater	9
5.1 Studie- og populationskarakteristik	9
5.2 Databehandling og analyse	13
5.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål	13
5.3.1 Præsentation af resultater for klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)	13
5.3.2 Præsentation af resultater for steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (kritisk) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)	16
5.3.3 Præsentation af resultater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtig) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)	16
5.3.4 Præsentation af resultater for livskvalitets effektmål hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)	18
5.3.5 Præsentation af resultater for bivirkninger (vigtig) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)	19
5.3.6 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler	22
5.3.7 Risiko for bias	24
5.3.8 Fra evidens til anbefaling	24
5.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål	25
5.4.1 Præsentation af resultater for klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)	25
5.4.2 Præsentation af resultater for steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (kritisk) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)	27



5.4.3	Præsentation af resultater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtig) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)	27
5.4.4	Præsentation af resultater for livskvalitet hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)	29
5.4.5	Præsentation af resultater for bivirkninger (vigtig) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)	29
5.4.6	Risiko for bias	31
5.4.7	Fra evidens til anbefaling	31
5.5	Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler	32
5.6	Øvrige forhold	32
6.	Referencer	33
7.	Sammensætning af fagudvalg	34
8.	Versionslog	36
9.	Bilag	37
9.1	Kliniske spørgsmål	37
9.2	Cochrane – risiko for bias	39
9.3	Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1	40
9.4	Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 1	42
9.5	Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2	45
9.6	Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 2	47
9.7	Data vedr. steroidfri remission	49
9.8	Data vedr. livskvalitet	49
9.9	Beskrivelse af udvalgte bivirkninger	50

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. januar 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 filgotinib 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). Filgotinib ligestilles ikke med tofacitinib, og eventuelt valg af disse lægemidler vil derfor afhænge af den kliniske vurdering af den enkelte patient.

Indplacering af filgotinib fremgår af nedenstående tabel og sker på baggrund af de 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 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.
	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.



Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis
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 [†]	Filgotinib Induktions- og vedligeholdelsesdosis: 200 mg en gang dagligt
	Tofacitinib Induktionsdosis: En tablet à 10 mg to gange dagligt i 8 uger. Vedligeholdelsesdosis: En tablet à 5 mg to gange dagligt

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

[†] Eventuelt valg af disse lægemidler vil afhænge af den kliniske vurdering af den enkelte patient. Lægemidlerne er angivet i alfabetisk rækkefølge.

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

Medicinerådet vurderer, at filgotinib skal indplaceres under 'Overvej' for patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, som tidligere har modtaget behandling med biologiske eller målrettede syntetiske lægemidler (BMSL). Filgotinib ligestilles ikke med tofacitinib, og eventuelt valg af disse lægemidler vil derfor afhænge af den kliniske vurdering af den enkelte patient.

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

Tabel 1-2. Medicinerådets 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.



Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis
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 [†]
	Tofacitinib Induktionsdosis: En tablet à 10 mg to gange dagligt i 8 uger. Vedligeholdelsesdosis: En tablet à 5 mg to gange dagligt.

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

[†] Eventuelt valg af disse lægemidler vil afhænge af den kliniske vurdering af den enkelte patient. Lægemidlerne er angivet i alfabetisk rækkefølge.

For filgotinib 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 filgotinib.



2. Begreber og forkortelser

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



3. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Galapagos' ansøgning vedr. vurdering af filgotinib. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af filgotinib i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa](#) hos patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Filgotinib sammenlignes med de lægemidler, der indgår i denne behandlingsvejledning.

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?

For informationer vedr. PICO henvises til bilag 9.1.

3.1 Filgotinib

Filgotinib 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. Filgotinib har en selektiv binding og hæmmer hovedsageligt JAK1.

Filgotinib med handelsnavnet Jyseleca fik markedsføringstilladelse af EMA til moderat til svær kronisk leddegigt i 2020. I 2021 fik filgotinib indikation til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft et utilstrækkeligt respons på, tabt respons til eller var intolerant over for enten konventionel behandling eller en biologisk agens.

Filgotinib administreres peroralt, og den anbefalede induktions- og vedligeholdelsesdosis til behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa er 200 mg én gang dagligt.

4. Metode

Galapagos (herefter omtalt som virksomheden) har indsendt dokumentation i form af publicerede og upublicerede data (*data-on-file*), der kan anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Medicinrådet har valgt selv at foretage de statistiske analyser, som danner grundlag for sammenligningen mellem filgotinib 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 disse studier henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning. Derudover inkluderes det publicerede kliniske studie (SELECTION) for filgotinib samt *data-on-file* leveret af ansøger. Produktresuméer for filgotinib og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning, er ligeledes anvendt.

Tabel 5-1. Oversigt over studier

Studienavn [NCT- nummer], publikation	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendelse
SELECTION [NCT02914522]	Voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa (n = 1348)	Filgotinib 200 mg og 100 mg dagligt	Placebo	Klinisk remission Systemisk steroidfri remission Mukosal heling Bivirkninger Livskvalitet	Klinisk spørgsmål 1 og 2

SELECTION

SELECTION er et fase 2b/3, dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret studie, som undersøger effekten og sikkerheden af filgotinib hos voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa.

SELECTION inkluderer 2 induktionsstudier (induktionsstudie A og B) og 1 vedligeholdelsesstudie. Patienter, der kunne indgå i studiet, var 18-75 år og var diagnosticeret med colitis ulcerosa mindst 6 mdr. forud for studiestart. Moderat til svær colitis ulcerosa var defineret som Mayo endoskopi subscore ≥ 2 , rektal blødnings subscore ≥ 1 , afføringsfrekvens subscore ≥ 1 , *physician's global assessment* (PGA) subscore ≥ 2 samt en total Mayo Clinic Score (MCS) mellem 6-12.



Patienter, der havde utilstrækkeligt klinisk respons, tab af respons eller var intolerante over for kortikosteroider eller immunsuppressiva og var naive over for TNF-antagonister og vedolizumab (biologisk-naive) blev inkluderet i induktionsstudie A. Patienter, som havde utilstrækkeligt klinisk respons, tab af respons eller var intolerante over for enhver TNF-antagonist eller vedolizumab og ikke havde været behandlet med nogen TNF-antagonist eller vedolizumab inden for 8 uger før screening (biologisk erfarne), blev inkluderet i induktionsstudie B. Patienter, der tidligere havde modtaget behandling med en JAK-hæmmer, blev ekskluderet.

Patienter kunne modtage samtidig behandling med 5-aminosalicylsyre, azathioprin, 6-mercaptopurin, methotrexat samt prednison (op til 30 mg/dag) eller budesonid (op til 9 mg/dag).

Patienter i induktionsstudie A og B blev randomiseret (2:2:1) til at modtage filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg eller placebo. Den kliniske effekt blev vurderet i uge 10, og patienter, som havde enten klinisk remission eller MCS-defineret respons, blev re-randomiseret 2:1 i uge 11 for at fortsætte behandlingen med filgotinib eller for at modtage placebo til uge 58 (vedligeholdelsesstudie).

Placeborespondere fortsatte med at modtage placebo i vedligeholdelsesstudiet. Patienter, der ikke havde enten klinisk remission eller MCS-respons i uge 10, havde mulighed for at overgå til et separat, langsigtet forlængelsesstudie (SELECTIONLTE, NCT02914535). Patienter, der i løbet af vedligeholdelsesstudiet oplevede en forværring af sygdommen, fik afbrudt placebobehandlingen og blev tilbudt open-label behandling med filgotinib i SELECTIONLTE. Patienter, der fuldførte alle 58 uger i studiet kunne ligeledes overgå til SELECTIONLTE.

Studiets primære endepunkt var klinisk remission, defineret som Mayo endoskopisk subscore på 0 eller 1, rektal blødningsscore på 0 og mindst 1 point reduktion i afføringsfrekvens fra baseline til en subscore på 0 eller 1. I virksomhedens ansøgning kaldes dette endepunkt Endoscopy/Bleeding/Stool frequency (EBS) remission.

De vigtigste sekundære endepunkter var MCS-remission defineret som en total Mayo Clinic score (MCS) ≤ 2 og ingen subscore > 1 ; endoskopisk remission defineret som Mayo endoskopisk subscore på 0; histologisk remission, 6-måneders kortikosteroidfri remission samt vedvarende klinisk remission (klinisk remission ved både uge 10 og 58).

Effektanalyser blev opgjort på *full-analysis set* (FAS)-populationen, defineret som alle patienter, der modtog mindst én dosis af enten filgotinib eller placebo i det givne studie. Patienter, der igennem hele forløbet modtog placebo, blev ikke inkluderet i FAS-populationen for vedligeholdelsesstudierne. Sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.

Baselinekarakteristika for patienterne i SELECTION fremgår af Overordnet vurderer fagudvalget, at studiepopulationen i SELECTION er sammenlignelig med den danske patientpopulation og med de studiepopulationer, som er anvendt for komparatorerne. Dog fremhæver fagudvalget, at de behandlingserfarne patienter i SELECTION generelt har afprøvet flere lægemidler og dermed kan være sværere at behandle end



populationerne i de kliniske studier for komparatorerne, der indgår i den sammenlignende analyse. Dette kan potentielt introducere bias, idet størrelsesordenen af effektestimaterne ved den indirekte sammenligning for behandlingserfarne patienter vil være påvirket af forskelle mellem patientpopulationer.

Tabel 5-2. Overordnet vurderer fagudvalget, at studiepopulationen i SELECTION er sammenlignelig med den danske patientpopulation og med de studiepopulationer, som er anvendt for komparatorerne. Dog fremhæver fagudvalget, at de behandlingserfarne patienter i SELECTION generelt har afprøvet flere lægemidler og dermed kan være sværere at behandle end populationerne i de kliniske studier for komparatorerne, der indgår i den sammenlignende analyse. Dette kan potentielt introducere bias, idet størrelsesordenen af effektestimaterne ved den indirekte sammenligning for behandlingserfarne patienter vil være påvirket af forskelle mellem patientpopulationer.

Tabel 5-2. Baselinekarakteristik for SELECTION

	BMSL-naïve (induktionsstudie A)			BMSL-erfarne (induktionsstudie B)		
	Placebo (n = 137)	Filgotinib 100 mg (n = 277)	Filgotinib 200 mg (n = 245)	Placebo (n = 142)	Filgotinib 100 mg (n = 285)	Filgotinib 200 mg (n = 262)
Alder, år	41 (12,9)	42 (13,3)	42 (13,1)	44 (14,9)	43 (14,3)	43 (14,2)
Køn						
Kvinder, n (%)	50 (36,5)	120 (43,3)	122 (49,8)	56 (39,4)	99 (34,7)	114 (43,5)
Mænd, n (%)	87 (63,5)	157 (56,7)	123 (50,2)	86 (60,6)	186 (65,3)	148 (56,5)
Sygdomsvarighed, år	6,4 (7,4)	6,7 (7,4)	7,2 (6,9)	10,2 (8,2)	9,7 (7,2)	9,8 (7,6)
Total Mayo-score	8,7 (1,3)	8,6 (1,4)	8,6 (1,3)	9,3 (1,4)	9,3 (1,3)	9,2 (1,4)
Mayo endoskopi subscore på 3, n (%)	76 (55,5)	159 (57,4)	133 (54,3)	133 (54,3)	222 (77,9)	203 (77,5)
C-reaktivt protein, mg/L	5,8 (7,6)	7,8 (17,4)	8,6 (16,3)	14,0 (24,3)	11,7 (18,0)	12,2 (14,9)
Fækalt calprotectin, µg/g	2231 (2917)	2001 (3448)	2059 (2639)	2479 (3571)	2236 (3095)	2845 (4077)
Samtidig behandling						
Samtidig behandling med systemiske kortikosteroider*, n (%)	34 (24,8)	67 (24,2)	54 (22,0)	51 (35,9)	103 (36,1)	94 (35,9)



	BMSL-naive (induktionsstudie A)			BMSL-erfarne (induktionsstudie B)		
Samtidig behandling med immunosuppressiva* †, n (%)	33 (24,1)	63 (22,7)	53 (21,6)	21 (14,8)	34 (11,9)	34 (13,0)
Samtidig behandling med systemiske kortikosteroider og immunosuppressiva, n (%)	8 (5,8)	19 (6,9)	20 (8,2)	11 (7,7)	28 (9,8)	28 (10,7)
Prednison-ækvivalent dosis, median mg/dag (IQR)	20,0 (15,0–30,0)	15,0 (10,0–25,0)	20,0 (10,0–25,0)	20,0 (10,0–20,0)	20,0 (10,0–20,0)	15,0 (10,0–20,0)
Antal tidligere biologiske lægemidler‡, n (%)						
0	137 (100,0)	275 (99,3)	245 (100,0)	3 (2,1)	2 (0,7)	3 (1,1)
1	·	1 (0,4)	·	46 (32,4)	98 (34,4)	80 (30,5)
2	·	1 (0,4)	·	45 (31,7)	109 (38,2)	90 (34,4)
≥3	·	·	·	48 (33,8)	76 (26,7)	89 (34,0)
Tidligere behandling med mindst én TNF-hæmmer, n (%)	·	2 (0,7)	·	130 (91,5)	266 (93,3)	242 (92,4)
Tidligere behandling med vedolizumab, n (%)	·	1 (0,4)	·	85 (59,9)	145 (50,9)	164 (62,6)
Tidligere behandling med mindst én TNF-hæmmer og vedolizumab, n (%)	·	1 (0,4)	·	76 (53,5)	128 (44,9)	147 (56,1)
Tidligere behandlingssvigt ved behandling med en TNF-hæmmer og vedolizumab, n (%)	·	1 (0,4)	·	64 (45,1)	113 (39,6)	120 (45,8)

Værdier er opgjort som gennemsnitlige værdier ± SD, med mindre andet er angivet.

*Kortikosteroider eller immunosuppressiva, men ikke begge dele. †6-mercaptopurin, azathioprin og methotrexat.

‡Patienter, der modtog biologiske lægemidler i induktionsstudie A, og patienter, der ikke modtog biologiske lægemidler i induktionsstudie B, kunne ikke indgå i studiet.

IQR: Interkvartil range; SD: standardafvigelse; TNF = tumour necrosis factor.



5.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

Da der ikke findes direkte sammenligninger af filgotinib og de øvrige lægemidler, har Medicinrådet udført en indirekte komparativ analyse på baggrund af data for filgotinib og de data, der ligger til grund for udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning. 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 filgotinib anvender dette studiedesign.

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

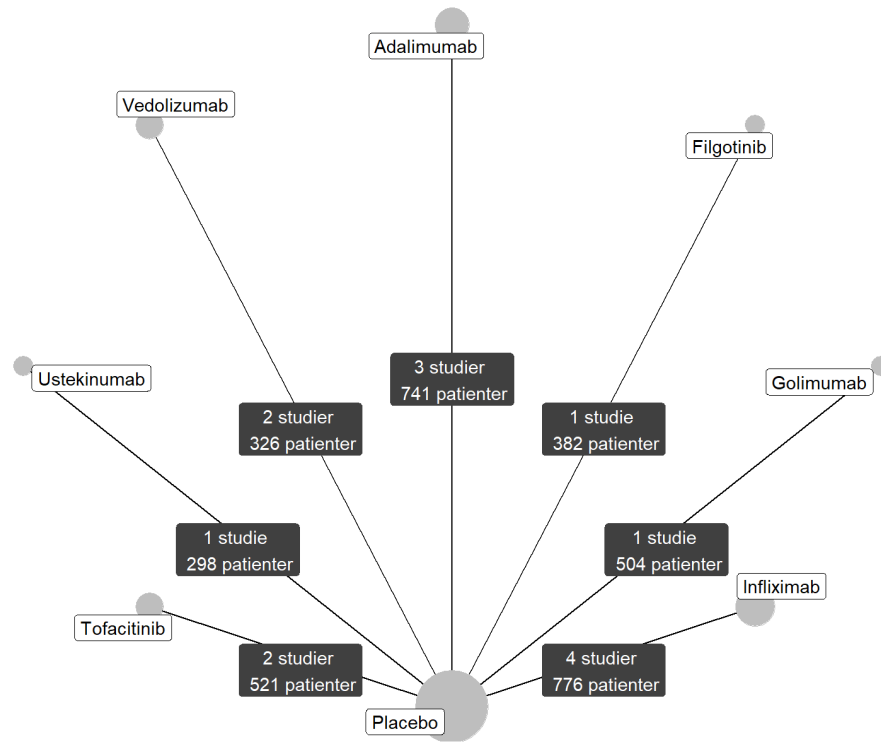
I behandlingsvejledningen er effektmålet opgjort som andelen af patienter, der opnår total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0. Flere af de inkluderede studier har dog ikke medtaget rektal blødningsscore i deres definition af klinisk remission efter induktionsbehandling. 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 filgotinib-studiet SELECTION rapporteres resultater for forskellige definitioner af klinisk remission. Fagudvalget har valgt at medtage data for Mayo Clinic score (MCS) remission, som i SELECTION-studiet er defineret som en total MCS på ≤ 2 og ingen subscore > 1 , og som er opgjort ved uge 10. Kravet til rektal blødning score = 0 indgår dermed ikke i effektmålet.

Effektmålet klinisk remission efter induktionsbehandling er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 6-10 uger. I analysen indgår data for filgotinib og alle komparatorerne, og netværket for data er illustreret i Figur 5-1.

Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i

Tabel 5-3. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i hhv. bilag 9.3 (Tabel 9-3) og bilag 9.4 (Tabel 9-6).



Figur 5-1. Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Tabel 5-3. Resultater fra netværksmetaanalyse for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Infliximab	2,80 (1,91; 4,09) (*)	0,80	19,44 (9,88; 33,42)
Golimumab	2,79 (1,39; 5,58) (*)	0,76	19,35 (4,27; 49,50)
Vedolizumab (i.v.)	2,52 (1,28; 4,98) (*)	0,69	16,46 (3,01; 43,01)
Filgotinib	1,97 (1,02; 3,81) (*)	0,50	10,52 (0,25; 30,34)
Tofacitinib	1,89 (1,01; 3,53) (*)	0,46	9,59 (0,11; 27,30)
Ustekinumab	1,85 (0,89; 3,84)	0,45	9,17 (-1,17; 30,64)
Adalimumab	1,62 (1,03; 2,56) (*)	0,33	6,71 (0,29; 16,82)



Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Placebo	1 (Reference)	0,02	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. Der ses ingen statistisk signifikante relative eller absolutte effektforskelle mellem lægemidlerne. Punkttestimaterne for den absolutte forskel mellem filgotinib, infliximab, golimumab og vedolizumab (i.v.) versus placebo overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint, som defineret i protokollen. Den absolutte forskel for filgotinib sammenlignet med placebo ligger dog kun lidt over 10 (10,52), og konfidensintervallet er bredt (95 % CI: 0,25; 30,34). Ud fra de relative forskelle ser det derudover ud til, at filgotinib grupperer sig mere med adalimumab, tofacitinib og ustekinumab end med de øvrige lægemidler.

Fagudvalgets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling

Fagudvalget vurderer samlet set, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. klinisk remission efter induktionsbehandling. Fagudvalget vægter, at den absolutte forskel mellem filgotinib og placebo kun marginalt overstiger den mindste klinisk relevante forskel og er forbundet med stor usikkerhed, og at analysen indikerer, at filgotinib har en effekt, der er sammenlignelig med adalimumab, tofacitinib og ustekinumab.

En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5-4.

Tabel 5-4. Gruppering af lægemidler vurderet ved klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Gruppe	Intervention
1	Golimumab
	Infliximab
	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 (kritisk) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

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

I SELECTION-studiet er effektmålet opgjort som andelen af patienter, som ved uge 58 har opnået klinisk remission (her defineret som Mayo endoskopisk subscore på 0 eller 1, rektal blødningsscore på 0 og mindst 1 point reduktion i afføringsfrekvens fra baseline til en subscore på 0 eller 1), og samtidig har været steroidfri i mindst 6 mdr. [1]. SELECTION-studiet har dermed benyttet en mere skrap definition af effektmålet. Ansøger har derudover præsenteret data for steroidfri remission, hvor længden af den steroidfri periode er opgjort som hhv. ≥ 1 mdr., ≥ 3 mdr. og ≥ 8 mdr. [2].

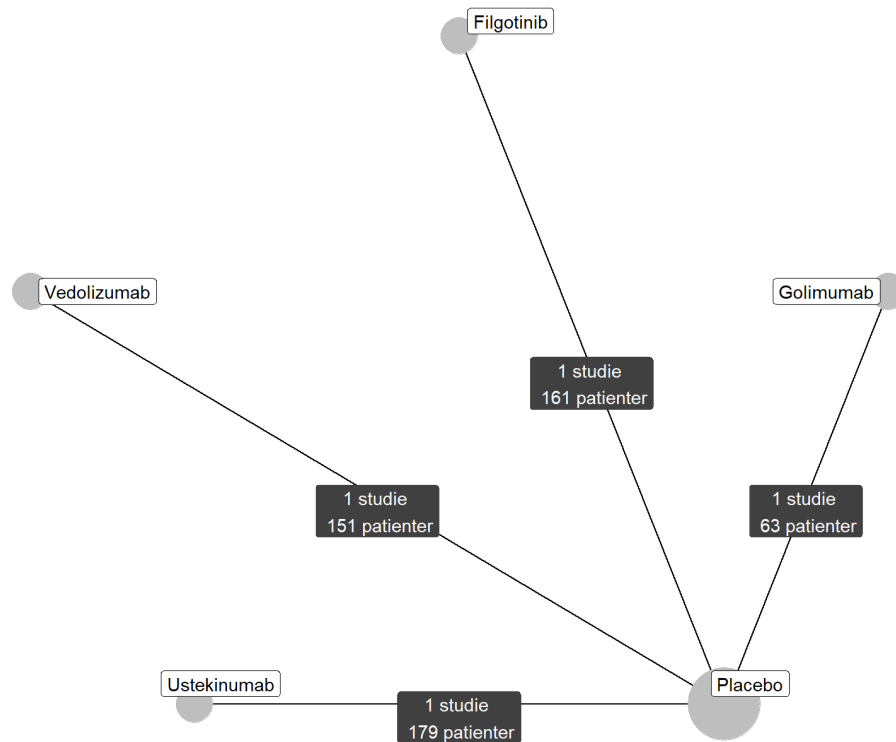
Fagudvalget vurderer, at data for filgotinib ikke kan sammenlignes med data for komparatorerne, idet der for alle opgørelser af effektmålet for filgotinib indgår et krav til længden af den steroidfri periode, hvilket ikke er tilfældet for komparatorerne. Effektmålet kan derfor ikke vurderes. Fagudvalget fremhæver, at det kliniske studie af filgotinib har en styrke fremfor andre, tidligere studier, idet længden af den steroidfri periode er af afgørende betydning for patienten. Fagudvalget finder, at fremtidige kliniske studier ligeledes bør rapportere længden af den steroidfri periode. Data for steroidfri remission ved behandling med filgotinib, som rapporteret i den primære publikation for SELECTION-studiet [1], er præsenteret i bilag 9.7.

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

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

I SELECTION-studiet er effektmålet opgjort ved uge 58, og i netværksmetaanalysen indgår data fra de inkluderede studier ved 52-58 uger.

I analysen indgår data for filgotinib, golimumab, ustekinumab og vedolizumab, og der er således ikke data for adalimumab, infliximab eller tofacitinib. Netværket for data er illustreret i Figur 5-2. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5-5. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i hhv. bilag 9.3 (Tabel 9-4) og bilag 9.4 (Tabel 9-7).



Figur 5-2. Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Tabel 5-5. Resultater fra netværksmetaanalyse for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Golimumab	3,88 (1,66; 9,03) (*)	0,88	61,19 (14,09; 78,72)
Filgotinib	2,88 (1,60; 5,17) (*)	0,73	39,94 (12,76; 78,72)
Vedolizumab	2,48 (1,61; 3,84) (*)	0,62	31,57 (12,91; 60,40)
Ustekinumab	1,53 (1,09; 2,15) (*)	0,27	11,34 (1,93; 24,56)
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.



Baseret på P-scores ses der en niveauforskel mellem ustekinumab og de øvrige lægemidler, hvor filgotinib, golimumab og vedolizumab er forbundet med den største andel af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling.

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 filgotinib, golimumab og vedolizumab på baggrund af netværksmetaanalysen er forbundet med de største andele af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling.

En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5-6.

Tabel 5-6. Gruppering af lægemidler vurderet ved mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

5.3.4 Præsentation af resultater for livskvalitets effektmål 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).

Fagudvalget har vurderet IBDQ-data som rapporteret i SELECTION samt i studierne for de øvrige lægemidler. Fagudvalget finder dog, at det tilgængelige data er så fragmenteret og svært sammenligneligt, at det ikke kan anvendes til vurdering af effektmålet. Effektmålet livskvalitet kan derfor ikke vurderes. Det tilgængelige IBDQ-data for filgotinib baseret på SELECTION-studiet er præsenteret i bilag 9.8. Data for de øvrige lægemidler fremgår i Medicinrådets behandlingsvejledning.

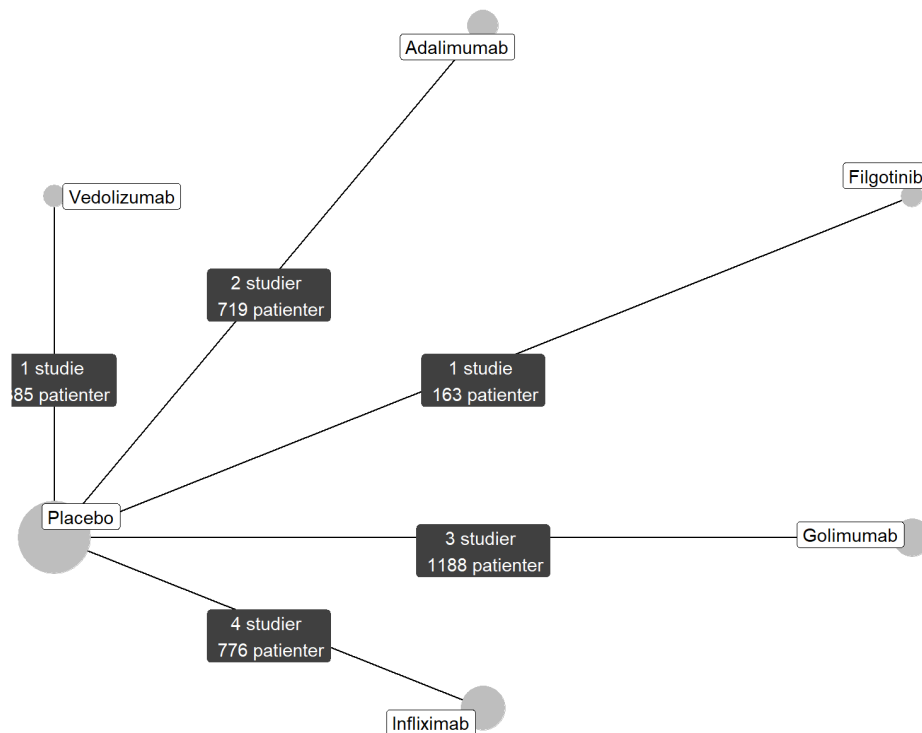


5.3.5 Præsentation af resultater for bivirkninger (vigtig) hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

For at sammenligne filgotinibs sikkerhed med de øvrige lægemidler er anvendt en netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser, opgjort som andelen af patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser.

Udover de sammenlignende analyser er der foretaget en narrativ sammenligning af filgotinibs og de øvrige lægemidlers bivirkningsprofil baseret på lægemidlernes respektive produktresuméer.

I analysen indgår data for adalimumab, filgotinib, golimumab, infliximab og vedolizumab, da data for ustekinumab eller tofacitinib ikke er tilgængeligt. Netværket for analysen er illustreret i Figur 5-3. 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 hhv. bilag 9.3 (Tabel 9-5) og bilag 9.4 (Tabel 9-8).



Figur 5-3. Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)



Tabel 5-7. Resultater fra netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	RR versus Placebo	Pscore	Absolut forskel versus placebo
Vedolizumab	0,57 (0,22; 1,48)	0,79	-5,50 (-10,02; 6,15)
Infliximab	0,77 (0,47; 1,25)	0,64	-3,01 (-6,86; 3,28)
Golimumab	0,77 (0,40; 1,51)	0,61	-2,93 (-7,80; 6,57)
Adalimumab	0,88 (0,44; 1,75)	0,51	-1,57 (-7,22; 9,68)
Placebo	Placebo	0,34	0,00 (0,00; 0,00)
Filgotinib	5,47 (0,28; 105,88)	0,11	57,74 (-9,25; 87,10)

I resultaterne for netværksmetaanalysen ses ingen statistisk signifikante forskelle imellem lægemidlerne eller mellem lægemidlerne og placebo. Baseret på P-scores ses dog en niveauforskel mellem filgotinib og de øvrige lægemidler, hvor filgotinib har den største andel af patienter, der oplever mindst én SAE.

Fagudvalget noterer dog, at der i de inkluderede studier er inkluderet studiearme for placebo med få observerede events. Dette er også tilfældet for SELECTION-studiet, hvor der ikke er registreret SAEs blandt patienter i placeboarmen. Da placebo er den intervention, der binder netværksmetaanalysen sammen, medfører dette en stor usikkerhed i estimatet af den relative såvel som den absolutte forskel. Derudover er SAEs opgjort ved forskellige opfølgningstidspunkter, hvor data for filgotinib og andre studier med re-randomiseret design kun er opgjort for vedligeholdelsesperioden. Netværksmetaanalysen tager derfor ikke højde for eventuelle forskelle i frekvenser registreret i hhv. induktion og vedligeholdelsesperioden i de re-randomiserede studier.

Fagudvalget har derfor valgt også at inddrage de faktisk rapporterede hændelsesfrekvenser for SAEs, som rapporteret i SELECTION-studiet (Tabel 5-8), og sammenlignet disse med hændelsesfrekvenserne for de øvrige lægemidler, som sammenfattet i bilag 8 i behandlingsvejledningen. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at forekomsten af alvorlige uønskede hændelser for filgotinib overordnet set er sammenlignelig med de øvrige lægemidler.



Tabel 5-8. Hændelsesfrekvenser for alvorlige uønskede hændelser som rapporteret i SELECTION-studiet

Opfølgningstid, uger	Intervention	BMSL-naive		BMSL-erfarne		Blandet patientpopulation	
		Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % CI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % CI]	Andel patienter	Andel patienter*, % [95 % CI]
10	Filgotinib 200 mg	3/245	1,2 %, 95 % CI: 0,3 %, 3,5 %)	19/262	7,3 %, 95 % CI: 4,1 %, 10,4 %)	22/507	4,3 (2,7; 6,5)*
	Placebo	4/137	2,9 %, 95 % CI: 0,1 %, 5,7 %)	9/142	6,3 %, 95 % CI: 2,3 %, 10,3 %)	13/279	4,7 (2,5; 7,8)*
10-58	Filgotinib 200 mg	5/109	4,6 %, 95 % CI: 0,7 %, 8,5 %)	4/93	4,3 %, 95 % CI: 0,2 %, 8,4 %)	9/202	4,5 (2,1; 8,3)*
	Placebo	0/54	0 %, 95 % CI: 0,0 %, 6,6 %)	0/45	0 %, 95 % CI: 0,0 %, 7,9 %)	0/99	0 (0,0; 3,7)*
0-58	Filgotinib 200 mg	IA	IA	IA	IA	12/202	5,9 (3,1; 10,2)*
	Placebo	IA	IA	IA	IA	10/190	5,3 (2,6; 9,5)*

* Konfidensintervallet for den procentvise andel af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er beregnet ud fra studiets rapporterede antal. IA: Ikke angivet; KI: Konfidensinterval.



5.3.6 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Sikkerhedsprofil for filgotinib

Baseret på den seneste gennemgang af filgotinibs bivirkningsprofil i produktresuméet (november 2022) er de hyppigst rapporterede bivirkninger rapporteret blandt patienter med kronisk leddegigt og colitis ulcerosa kvalme (3,5 %), øvre luftvejsinfektion (3,3 %), urinvejsinfektion (1,7 %), svimmelhed (1,2 %) og lymfopeni (1,0 %) [3]. I de kliniske studier er der derudover rapporteret tromboemboliske hændelser, kræft (herunder hudkræft) og alvorlige infektioner, herunder helvedesild og tuberkulose.

I Tabel 5-9 er de observerede bivirkninger hos patienter i behandling med filgotinib opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger, som opgjort i produktresuméet for filgotinib [3]. Inden for hver enkelt SOC og hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter deres alvorlighed.

I bilag 9.9 fremgår derudover en beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Tabel 5-9. Oversigt over bivirkninger indberettet for filgotinib ved kliniske studier af colitis ulcerosa og kronisk leddegigt

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed*	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektion Øvre luftvejsinfektion
	Ikke almindelig	Helvedesild Lungebetændelse
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfopeni
	Ikke almindelig	Neutropeni
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
Undersøgelser	Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatininfosfokinase

*Hyppighed baseret på placebokontrolleret periode før nødbehandling (uge 12) samlet på tværs af FINCH 1 og 2 samt DARWIN 1 og 2 for patienter med kronisk leddegigt, som fik filgotinib 200 mg. Hyppigheder rapporteret i SELECTION-studiet hos patienter med colitis ulcerosa, som fik filgotinib 200 mg, var generelt i overensstemmelse med dem rapporteret i studierne af kronisk leddegigt.

EMAs vurdering af klasseeffekt for JAK-hæmmere

Fagudvalget er bekendt med, at EMAs sikkerhedskomite (PRAC) for nylig har gennemgået JAK-hæmmernes sikkerhed [4] baseret på tilgængelige data, herunder endelige resultater for studiet af tofacitinib samt præliminære resultater for et observationelt studie af baricitinib. Gennemgangen bekræfter, at tofacitinib øger



risikoen 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 anbefaler PRAC, at JAK-hæmmere kun bør anvendes til følgende patienter, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer til rådighed:

- Patienter i alderen 65 år eller derover
- Patienter med kardiovaskulære risikofaktorer
- Patienter, der ryger eller tidligere har gjort det i lang tid
- Patienter, der har øget risiko for kræft.

PRAC anbefaler også at bruge JAK-hæmmere med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for blodpropper i lungerne og venetromboser ud over de ovenfor nævnte.

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 har en mere alvorlig bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige lægemidler. En oversigt over grupperne kan ses i Tabel 5-10.

Tabel 5-10. Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.



5.3.7 Risiko for bias

Cochranes "Risk of bias tool" anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget.

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

5.3.8 Fra evidens til anbefaling

Dette tillæg bygger på en vurdering af data og analyseresultater på tre effektmål:

- Klinisk remission efter induktionsbehandling
- Bivirkninger
- Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling.

Vurderingen af de kliniske effektmål er begrænset til kun at omfatte de lægemidler, hvor der findes tilgængeligt data, der kan indgå i de sammenlignende analyser. Effektmålet steroidfri remission kunne ikke sammenlignes mellem filgotinib og komparatorerne, da det kliniske studie for filgotinib anvender skrapere kriterier for effektmålet end studierne for komparatorerne. Effektmålet livskvalitet kan ikke sammenlignes mellem filgotinib og komparatorerne, da det publicerede data er opgjort på forskellige måder.

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

Fagudvalget vægter, at der ved behandling med filgotinib er observeret en række alvorlige bivirkninger, heriblandt tromboemboliske hændelser, kræft (herunder hudkræft) og herpes zoster. Derudover vægter fagudvalget, at EMAs sikkerhedskomiteé 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, at en sammenlignelig andel af patienter opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med filgotinib, adalimumab, tofacitinib og ustekinumab.

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

Fagudvalget ligestiller ikke filgotinib og tofacitinib, idet der for filgotinib kun foreligger sikkerhedsdata med kort opfølgningstid. Derudover bør anvendelse af begge lægemidler til BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa ske ud fra en konkret klinisk vurdering.

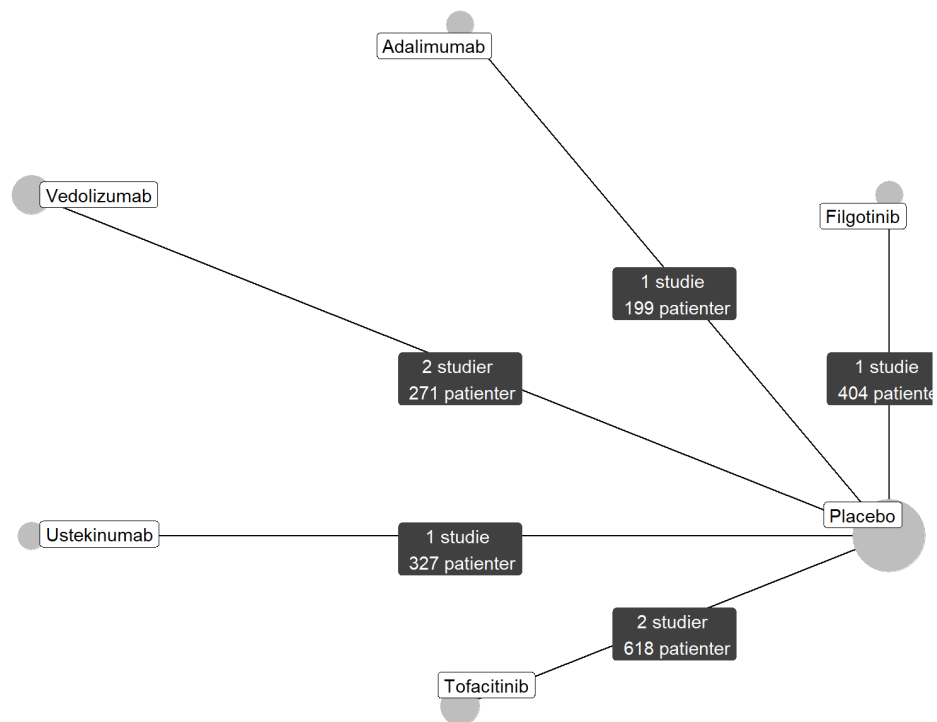


5.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål

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

I analysen indgår data for adalimumab, filgotinib, tofacitinib, ustekinumab og vedolizumab, og der er således ikke data for golimumab eller infliximab. Netværket for data er illustreret i Figur 5-4. 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 hhv. bilag 9.5 (

Tabel 9-9) og bilag 9.6 (Tabel 9-12).



Figur 5-4. Netværksgraf for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Tabel 5-11. Resultater fra netværksmetaanalyse for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Ustekinumab	10,18 (2,43; 42,73) (*)	0,89	29,15 (4,53; 96,83)



Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Tofacitinib	10,23 (2,05; 51,10) (*)	0,88	29,29 (3,32; 96,83)
Filgotinib	2,26 (0,95; 5,38)	0,52	3,99 (-0,16; 13,89)
Vedolizumab	1,47 (0,59; 3,65)	0,33	1,48 (-1,30; 8,41)
Adalimumab	1,33 (0,51; 3,42)	0,28	1,03 (-1,54; 7,68)
Placebo	1 (Reference)	0,10	0 (Reference)

I behandlingsarmene for nogle af de inkluderede studier (særligt OCTAVE 1 og 2 med tofacitinib) 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 ingen statistisk signifikant effektforskel mellem filgotinib og placebo eller mellem filgotinib og de øvrige lægemidler. Ustekinumab og tofacitinib viser dog statistisk signifikante relative effektforskelle ift. placebo og ift. vedolizumab og adalimumab. Forskellene mellem lægemidlerne ses også i de absolutte effektforskelle, hvor ustekinumab og tofacitinib viser ~28 procentpoint forskel sammenholdt med vedolizumab og adalimumab (bilag 9.6 Tabel 9-12). 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 Tabel 5-12.

Tabel 5-12. Gruppering af lægemidler vurderet ved klinisk remission uge 6-8 hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Gruppe	Intervention
1	Tofacitinib
	Ustekinumab
2	Adalimumab
	Filgotinib
	Vedolizumab

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.



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

Som beskrevet i klinisk spørgsmål 1 kan effektmålet steroidfri remission ikke vurderes, idet der i det kliniske studie af filgotinib er opstillet krav for længden af den steroidfri periode. Dette er i modsætning til de kliniske studier af komparatorerne, og data for filgotinib kan derved ikke anvendes i en sammenligning med de øvrige lægemidler. Data for steroidfri remission ved behandling med filgotinib, som rapporteret i den primære publikation for SELECTION-studiet [1], er præsenteret i bilag 9.7.

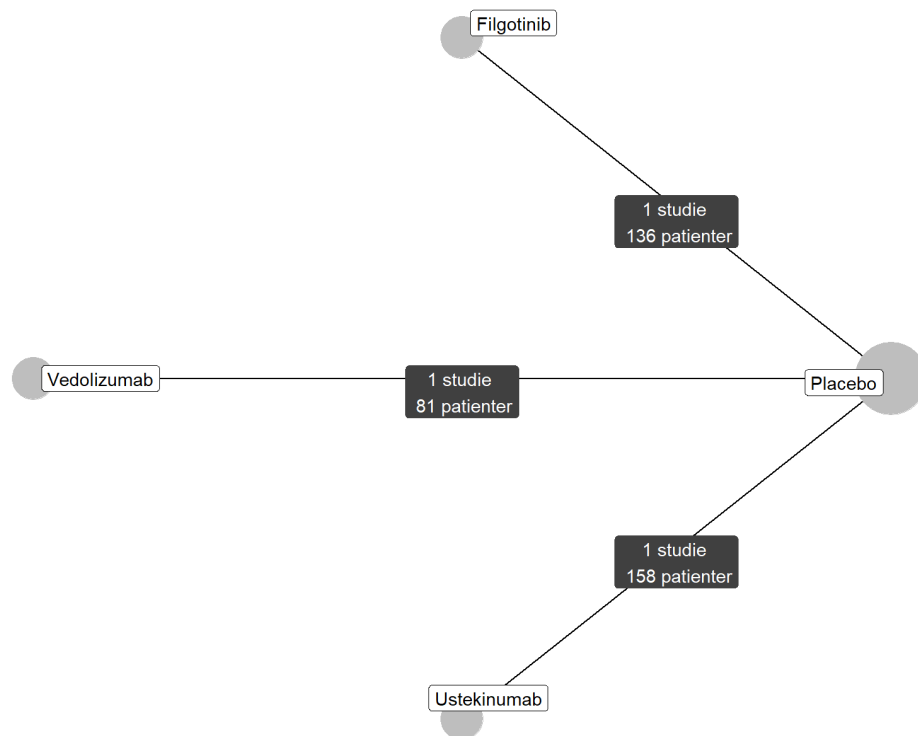
5.4.3 Præsentation af resultater for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtig) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

I analysen indgår data for filgotinib, ustekinumab og vedolizumab, idet der ikke foreligger data for adalimumab, golimumab, infliximab eller tofacitinib. Effektmålet er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved 52-58 uger.

Netværket for data er illustreret i Figur 5-5. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5-13. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i hhv. bilag 9.5 (



Tabel 9-10) og bilag 9.6 (Tabel 9-13).



Figur 5-5. Netværksgraf for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Tabel 5-13. Resultater fra netværksmetaanalyse for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Vedolizumab	5,30 (1,69; 16,61) (*)	0,95	48,89 (7,87; 88,64)
Filgotinib	2,30 (0,94; 5,61)	0,67	14,72 (-0,69; 52,42)
Ustekinumab	1,13 (0,65; 1,97)	0,26	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 ingen statistisk signifikante forskelle mellem filgotinib og de øvrige lægemidler eller placebo. Dog ses en statistisk signifikant relativ effektforskel mellem vedolizumab og placebo samt mellem vedolizumab og ustekinumab. Vurderet ud fra de absolutte effektforskelle ses en ~47 procentpoint (95 %



CI: 4,1; 87,1) forskel mellem vedolizumab og ustekinumab (bilag 9.6 Tabel 9-13). Denne forskel 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 på baggrund af resultaterne fra netværksmetaanalyserne er forbundet med den største andel af patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget vægter, at der ses en statistisk signifikant forskel mellem vedolizumab og placebo, og at forskellen mellem vedolizumab og ustekinumab er statistisk signifikant og klinisk relevant. Da der ikke ses en statistisk signifikant forskel mellem filgotinib og placebo, grupperes filgotinib sammen med ustekinumab.

En oversigt over de to grupper kan ses i Tabel 5-14.

Tabel 5-14. Gruppering af lægemidler vurderet ved mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Gruppe	Intervention
1	Vedolizumab
2	Filgotinib Ustekinumab

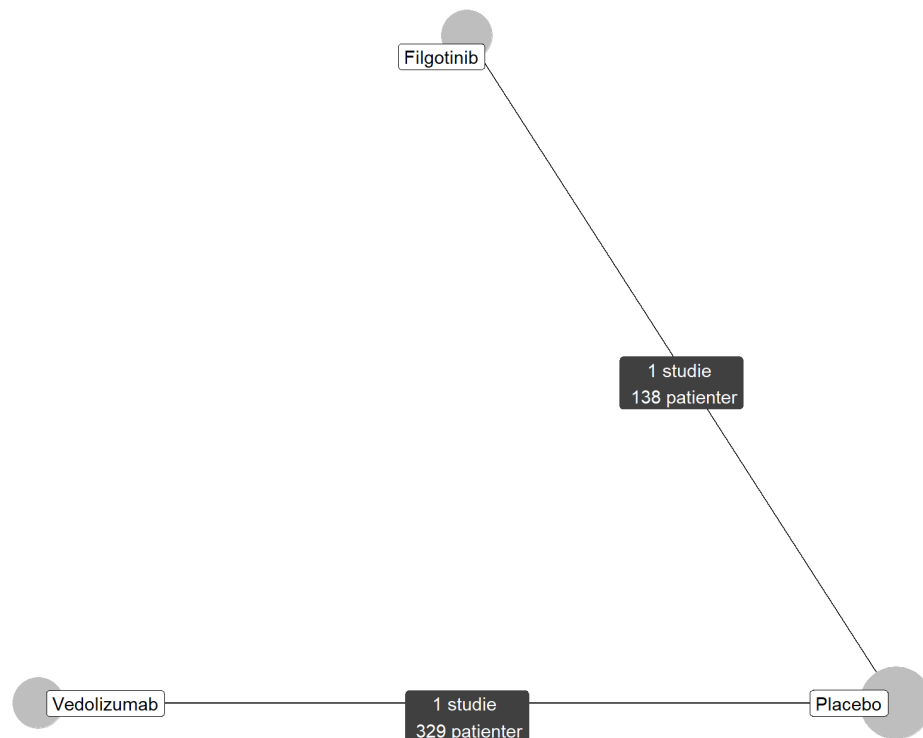
Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe

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

Data er for heterogent til at tillade en sammenligning mellem filgotinib og komparatorerne, og effektmålet kan derfor ikke vurderes. Se desuden afsnit 5.3.4.

5.4.5 Præsentation af resultater for bivirkninger (vigtig) hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

I analysen indgår data fra et studie af filgotinib og et studie af vedolizumab, og netværket for data er illustreret i Figur 5-6. Netværksmetaanalysens P-scores og effektestimaterne i forhold til placebo er præsenteret i Tabel 5-15. De relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i hhv. bilag 9.5 (Tabel 9-11) og bilag 9.6 (Tabel 9-14).



Figur 5-6. Netværksgraf for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Tabel 5-15. Resultater fra netværksmetaanalyse for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Placebo	1 (Reference)	0,85	0 (Reference)
Vedolizumab	1,49 (0,70; 3,15)	0,45	2,72 (-1,64; 11,93)
Filgotinib	4,38 (0,24; 79,61)	0,20	18,78 (-4,22; 94,44)

I behandlingsarmene for SELECTION rapporteres 0 hændelser i placeboarmen, hvilket medfører en generel usikkerhed i analysen.

Baseret på netværksmetaanalysen ses der ingen statistisk signifikante effektforskelle mellem lægemidlerne og placebo eller mellem filgotinib og vedolizumab. Fagudvalget noterer sig som ved klinisk spørgsmål 1, at der er inkluderet studiearme med meget få hændelser. Dette medfører en stor usikkerhed i estimerne af både den relative og absolutte forskel.



En kvalitativ gennemgang af bivirkninger, baseret på produktresuméerne for filgotinib og de øvrige lægemidler, kan ses i afsnit 5.3.6 (klinisk spørgsmål 1).

Fagudvalgets vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. bivirkninger. Fagudvalget lægger i deres vurdering primært vægt på lægemidlernes bivirkningsprofiler, som angivet i produktresuméerne (se afsnit 5.3.6). Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne for adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab (i.v. og s.c.) er sammenlignelige. Fagudvalget vurderer, at JAK-hæmmere har en mere alvorlig bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige lægemidler, idet disse lægemidler via deres virkningsmekanisme bl.a. er forbundet med en øget risiko for blodpropper og venetromboser.

En oversigt over grupperne kan ses i Tabel 5-16.

Tabel 5-16. Gruppering af lægemidler vurderet ved bivirkninger hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

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

Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

5.4.6 Risiko for bias

Cochranes "Risk of bias tool" anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget.

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

5.4.7 Fra evidens til anbefaling

Dette tillæg bygger på en vurdering af data og analyseresultater på tre effektmål:

- Klinisk remission efter induktionsbehandling
- Bivirkninger



- Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling.

Vurderingen af de kliniske effektmål er begrænset til kun at omfatte de lægemidler, hvor der findes tilgængelige data, der kan indgå i de sammenlignende analyser. Effektmålet steroidfri remission kunne ikke sammenlignes mellem filgotinib og komparatorerne, da det kliniske studie for filgotinib anvender skrapere kriterier for effektmålet end studierne for komparatorerne. Effektmålet livskvalitet kan ikke sammenlignes mellem filgotinib og komparatorerne, da det publicerede data er opgjort på forskellige måder.

Fagudvalget vurderer, at filgotinib kan overvejes som behandling til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Som ved klinisk spørgsmål 1 vægter fagudvalget, at filgotinib har en mere alvorlig bivirkningsprofil end komparatorer med andre virkningsmekanismer.

Fagudvalget vurderer, at andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår klinisk remission efter induktionsbehandling med filgotinib, er sammenlignelig med andelen, der opnår effektmålet efter behandling med adalimumab og vedolizumab.

Fagudvalget vurderer, at andelen af BMSL-erfarne patienter, der opnår mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling ved behandling mellem filgotinib og ustekinumab, er sammenlignelig.

Fagudvalget ligestiller ikke filgotinib og tofacitinib, idet der for filgotinib kun foreligger sikkerhedsdata med kort opfølgningstid. Derudover bør anvendelse af begge lægemidler til BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa ske ud fra en konkret klinisk vurdering.

5.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler

I produktresuméet fremgår det, at filgotinib ikke må anvendes af kvinder, som er gravide eller ikke anvender sikker kontraception, idet der i dyreforsøg er påvist reproduktionstoksicitet [3]. Derfor vurderer Medicinrådet, at filgotinib ikke er en relevant behandling til fertile kvinder.

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

5.6 Øvrige forhold

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

For filgotinib 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 filgotinib.



6. Referencer

1. Feagan BG, Danese S, Loftus E V., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372–84.
2. Loftus E V, Vermeire S, Feagan BG, Le Brun F-O, Oortwijn A, Moerch U, et al. Corticosteroid-Sparing Effects of Filgotinib in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Data from the Phase 2b/3 SELECTION Study. *J Crohn's Colitis*. 2022;(August):1–10.
3. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - filgotinib.
4. European Medicines Agency (EMA). Anbefaling vedr. JAK-hæmmere. 2022.
5. European Medicines Agency (EMA). EPAR - filgotinib. 2021.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen <i>Professor, 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, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Ove Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen <i>Ledende overlæge</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



Sammensætning af fagudvalg

Vera Slyk Pedersen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. januar 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 (≥ 18 år) BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling.

Intervention

Filgotinib 200 mg dagligt.

Komparatorer

Adalimumab

Golimumab

Infliximab

Tofacitinib

Ustekinumab

Vedolizumab

I behandlingsvejledningen er golimumab, infliximab, vedolizumab ligestillet under 'Anvend' til BMSL-naive patienter. Adalimumab og ustekinumab er ligestillet under 'Overvej', mens tofacitinib er placeret under 'Anvend ikke rutinemæssigt'.

Effektmål

De relevante effektmål fremgår af Tabel 9-1.

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

Intervention

Filgotinib 200 mg dagligt.



Komparatorer

Adalimumab

Golimumab

Infliximab

Tofacitinib

Ustekinumab

Vedolizumab

I behandlingsvejledningen er adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab og vedolizumab ligestillet under 'Anvend' til BMSL-erfarne patienter, mens tofacitinib er placeret under 'Overvej'.

Effektmål

De relevante effektmål fremgår af Tabel 9-1.

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 ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Systemisk steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling	Kritisk	Andel patienter, der ikke er i systemisk steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Bivirkninger*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	5 procentpoint
Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling	Vigtig	Andel patienter med endoskopisk subscore ≤ 1	10 procentpoint
Livskvalitet*	Vigtig	Andel patienter, der opnår score ≥ 170 på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procentpoint
		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 Feagan et al, 2021, SELECTION, NCT02914522

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret vha. et interaktivt respons system. Baslinekarakteristikken tyder på en balanceret randomisering
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbeltblindet og randomiseret.
Manglende data for effektmål	Lav	Analyser af de relevante effektmål er foretaget på <i>full analysis set</i> (FAS)-populationen. FAS-populationen er på nær nogle få individer (1 patient i hver behandlingsarm), der ikke modtog mindst én dosis af enten intervention eller placebo, identisk med ITT-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	Placebo	Tofacitinib	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,82 (0,37; 1,83)	0,58 (0,25; 1,33)	0,58 (0,32; 1,05)	1,62 (1,03; 2,56) (*)	0,86 (0,40; 1,86)	0,88 (0,37; 2,07)	0,64 (0,28; 1,46)
Filgotinib	1,22 (0,55; 2,71)	Filgotinib	0,71 (0,27; 1,84)	0,71 (0,33; 1,51)	1,97 (1,02; 3,81) (*)	1,05 (0,42; 2,59)	1,07 (0,40; 2,85)	0,78 (0,30; 2,01)
Golimumab	1,72 (0,75; 3,95)	1,41 (0,54; 3,68)	Golimumab	1,00 (0,45; 2,20)	2,79 (1,39; 5,58) (*)	1,48 (0,58; 3,76)	1,51 (0,55; 4,13)	1,11 (0,42; 2,92)
Infliximab	1,73 (0,95; 3,13)	1,42 (0,66; 3,03)	1,00 (0,45; 2,21)	Infliximab	2,80 (1,91; 4,09) (*)	1,48 (0,71; 3,08)	1,51 (0,66; 3,45)	1,11 (0,51; 2,42)
Placebo	0,62 (0,39; 0,97) (*)	0,51 (0,26; 0,98) (*)	0,36 (0,18; 0,72) (*)	0,36 (0,24; 0,52) (*)	Placebo	0,53 (0,28; 0,99) (*)	0,54 (0,26; 1,12)	0,40 (0,20; 0,78) (*)
Tofacitinib	1,16 (0,54; 2,52)	0,96 (0,39; 2,37)	0,68 (0,27; 1,72)	0,67 (0,32; 1,40)	1,89 (1,01; 3,53) (*)	Tofacitinib	1,02 (0,39; 2,67)	0,75 (0,30; 1,88)
Ustekinumab	1,14 (0,48; 2,70)	0,94 (0,35; 2,50)	0,66 (0,24; 1,81)	0,66 (0,29; 1,50)	1,85 (0,89; 3,84)	0,98 (0,37; 2,56)	Ustekinumab	0,73 (0,27; 1,99)
Vedolizumab	1,56 (0,69; 3,53)	1,28 (0,50; 3,29)	0,90 (0,34; 2,39)	0,90 (0,41; 1,96)	2,52 (1,28; 4,98) (*)	1,34 (0,53; 3,37)	1,36 (0,50; 3,70)	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	Placebo	Ustekinumab	Vedolizumab
Filgotinib	Filgotinib	0,74 (0,27; 2,08)	2,88 (1,60; 5,17) (*)	1,88 (0,95; 3,70)	1,16 (0,56; 2,41)
Golimumab	1,35 (0,48; 3,77)	Golimumab	3,88 (1,66; 9,03) (*)	2,53 (1,02; 6,30) (*)	1,56 (0,60; 4,04)
Placebo	0,35 (0,19; 0,63) (*)	0,26 (0,11; 0,60) (*)	Placebo	0,65 (0,46; 0,92) (*)	0,40 (0,26; 0,62) (*)
Ustekinumab	0,53 (0,27; 1,05)	0,40 (0,16; 0,98) (*)	1,53 (1,09; 2,15) (*)	Ustekinumab	0,62 (0,36; 1,07)
Vedolizumab	0,86 (0,42; 1,79)	0,64 (0,25; 1,66)	2,48 (1,61; 3,84) (*)	1,62 (0,93; 2,82)	Vedolizumab

* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

Tabel 9-5. Relativ risiko (95% CI) for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Golimumab	Infliximab	Placebo	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,16 (0,01; 3,36)	1,14 (0,43; 2,97)	1,15 (0,49; 2,67)	0,88 (0,44; 1,75)	1,53 (0,48; 4,93)
Filgotinib	6,23 (0,30; 130,47)	Filgotinib	7,08 (0,34; 147,60)	7,14 (0,35; 143,88)	5,47 (0,28; 105,88)	9,54 (0,43; 213,73)
Golimumab	0,88 (0,34; 2,30)	0,14 (0,01; 2,94)	Golimumab	1,01 (0,44; 2,32)	0,77 (0,40; 1,51)	1,35 (0,42; 4,29)
Infliximab	0,87 (0,37; 2,04)	0,14 (0,01; 2,82)	0,99 (0,43; 2,28)	Infliximab	0,77 (0,47; 1,25)	1,34 (0,46; 3,88)
Placebo	1,14 (0,57; 2,27)	0,18 (0,01; 3,53)	1,29 (0,66; 2,53)	1,30 (0,80; 2,14)	Placebo	1,74 (0,68; 4,48)
Vedolizumab	0,65 (0,20; 2,10)	0,10 (0,00; 2,35)	0,74 (0,23; 2,36)	0,75 (0,26; 2,17)	0,57 (0,22; 1,48)	Vedolizumab



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.

Tabel 9-6. 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= 17,51 %)	Filgotinib (ACR= 21,33 %)	Golimumab (ACR= 30,15 %)	Infliximab (ACR= 30,24 %)	Placebo (ACR= 10,81 %)	Tofacitinib (ACR= 20,39 %)	Ustekinumab (ACR= 19,98 %)	Vedolizumab (ACR= 27,27 %)
Adalimumab	Adalimumab	-3,81 (-13,46; 17,64)	-12,64 (-22,51; 10,00)	-12,73 (-20,57; 1,46)	6,71 (0,29; 16,82)	-2,88 (-12,32; 17,57)	-2,47 (-12,57; 21,42)	-9,75 (-19,54; 12,44)
Filgotinib	3,81 (-7,93; 29,94)	Filgotinib	-8,82 (-21,95; 25,28)	-8,92 (-20,26; 15,32)	10,52 (0,25; 30,34)	0,93 (-11,78; 32,43)	1,35 (-11,99; 36,96)	-5,94 (-18,98; 27,64)
Golimumab	12,64 (-4,36; 51,62)	8,82 (-9,73; 57,05)	Golimumab	-0,09 (-16,57; 36,23)	19,35 (4,27; 49,50)	9,76 (-8,54; 56,29)	10,17 (-8,96; 62,52)	2,88 (-15,85; 52,35)
Infliximab	12,73 (-0,81; 37,24)	8,92 (-7,17; 43,29)	0,09 (-16,43; 36,53)	Infliximab	19,44 (9,88; 33,42)	9,85 (-5,84; 42,47)	10,27 (-6,70; 48,88)	2,98 (-13,39; 38,64)
Placebo	-6,71 (-10,66; - 0,46)	-10,52 (-15,73; - 0,48)	-19,35 (-24,75; - 8,54)	-19,44 (-22,86; - 14,44)	Placebo	-9,59 (-14,61; - 0,20)	-9,17 (-14,77; 2,44)	-16,46 (-21,79; - 5,94)
Tofacitinib	2,88 (-8,10; 26,70)	-0,93 (-13,09; 29,19)	-9,76 (-22,13; 21,72)	-9,85 (-20,43; 12,14)	9,59 (0,11; 27,30)	Tofacitinib	0,41 (-12,18; 33,33)	-6,87 (-19,17; 24,09)



Intervention	Adalimumab (ACR= 17,51 %)	Filgotinib (ACR= 21,33 %)	Golimumab (ACR= 30,15 %)	Infliximab (ACR= 30,24 %)	Placebo (ACR= 10,81 %)	Tofacitinib (ACR= 20,39 %)	Ustekinumab (ACR= 19,98 %)	Vedolizumab (ACR= 27,27 %)
Ustekinumab	2,47 (-9,06; 29,72)	-1,35 (-13,84; 32,02)	-10,17 (-22,85; 24,52)	-10,27 (-21,47; 15,24)	9,17 (-1,17; 30,64)	-0,41 (-12,75; 31,83)	Ustekinumab	-7,29 (-19,90; 26,90)
Vedolizumab	9,75 (-5,49; 44,31)	5,94 (-10,73; 48,87)	-2,88 (-19,83; 41,85)	-2,98 (-17,73; 29,17)	16,46 (3,01; 43,01)	6,87 (-9,57; 48,27)	7,29 (-9,92; 53,94)	Vedolizumab

ACR: Assumed control rate

Tabel 9-7. 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= 61,23 %)	Golimumab (ACR= 82,48 %)	Placebo (ACR= 21,28 %)	Ustekinumab (ACR= 32,62 %)	Vedolizumab (ACR= 52,85 %)
Filgotinib	Filgotinib	-21,25 (-60,62; 17,52)	39,94 (12,76; 78,72)	28,61 (-1,55; 67,38)	8,37 (-23,37; 47,15)
Golimumab	21,25 (-31,78; 38,77)	Golimumab	61,19 (14,09; 78,72)	49,86 (0,50; 67,38)	29,62 (-21,01; 47,15)
Placebo	-39,94 (-49,39; -22,95)	-61,19 (-73,35; -32,86)	Placebo	-11,34 (-17,48; -2,71)	-31,57 (-39,08; -19,96)
Ustekinumab	-28,61 (-44,68; 3,06)	-49,86 (-69,38; -1,26)	11,34 (1,93; 24,56)	Ustekinumab	-20,23 (-34,08; 3,83)
Vedolizumab	-8,37 (-35,78; 38,77)	-29,62 (-62,07; 17,52)	31,57 (12,91; 60,40)	20,23 (-2,20; 59,22)	Vedolizumab

ACR: Assumed control rate



Tabel 9-8. Absolutte forskelle (95% CI for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-naive patienter)

Intervention	Adalimumab (ACR= 11,33 %)	Filgotinib (ACR= 70,64 %)	Golimumab (ACR= 9,97 %)	Infliximab (ACR= 9,89 %)	Placebo (ACR= 12,90 %)	Vedolizumab (ACR= 7,41 %)
Adalimumab	Adalimumab	-59,31 (-70,10; 29,36)	1,36 (-5,64; 19,65)	1,45 (-5,03; 16,56)	-1,57 (-7,22; 9,68)	3,93 (-3,89; 29,11)
Filgotinib	59,31 (-7,96; 88,67)	Filgotinib	60,67 (-6,58; 90,03)	60,75 (-6,38; 90,11)	57,74 (-9,25; 87,10)	63,24 (-4,25; 92,59)
Golimumab	-1,36 (-7,52; 14,73)	-60,67 (-70,17; 29,36)	Golimumab	0,08 (-5,55; 13,01)	-2,93 (-7,80; 6,57)	2,57 (-4,27; 24,34)
Infliximab	-1,45 (-7,10; 11,75)	-60,75 (-70,15; 29,36)	-0,08 (-5,67; 12,73)	Infliximab	-3,01 (-6,86; 3,28)	2,48 (-4,00; 21,30)
Placebo	1,57 (-4,86; 14,38)	-57,74 (-69,98; 29,36)	2,93 (-3,37; 15,22)	3,01 (-2,01; 11,23)	Placebo	5,50 (-2,39; 25,79)
Vedolizumab	-3,93 (-9,04; 12,52)	-63,24 (-70,31; 29,36)	-2,57 (-7,65; 13,60)	-2,48 (-7,34; 11,61)	-5,50 (-10,02; 6,15)	Vedolizumab

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 9-9. Relativ risiko for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Intervention	Adalimumab	Filgotinib	Placebo	Tofacitinib	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,59 (0,16; 2,12)	1,33 (0,51; 3,42)	0,13 (0,02; 0,84) (*)	0,13 (0,02; 0,73) (*)	0,90 (0,24; 3,36)
Filgotinib	1,70 (0,47; 6,16)	Filgotinib	2,26 (0,95; 5,38)	0,22 (0,04; 1,37)	0,22 (0,04; 1,19)	1,54 (0,44; 5,41)
Placebo	0,75 (0,29; 1,95)	0,44 (0,19; 1,05)	Placebo	0,10 (0,02; 0,49) (*)	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)	10,23 (2,05; 51,10) (*)	Tofacitinib	1,00 (0,12; 8,67)	6,97 (1,10; 44,27) (*)
Ustekinumab	7,69 (1,38; 42,88) (*)	4,51 (0,84; 24,10)	10,18 (2,43; 42,73) (*)	1,00 (0,12; 8,59)	Ustekinumab	6,94 (1,27; 37,95) (*)
Vedolizumab	1,11 (0,30; 4,12)	0,65 (0,18; 2,29)	1,47 (0,59; 3,65)	0,14 (0,02; 0,91) (*)	0,14 (0,03; 0,79) (*)	Vedolizumab

* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.



Tabel 9-10. Relativ risiko for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL- erfarne patienter)

Intervention	Filgotinib	Placebo	Ustekinumab	Vedolizumab
Filgotinib	Filgotinib	2,30 (0,94; 5,61)	2,03 (0,71; 5,81)	0,43 (0,10; 1,85)
Placebo	0,44 (0,18; 1,07)	Placebo	0,88 (0,51; 1,54)	0,19 (0,06; 0,59) (*)
Ustekinumab	0,49 (0,17; 1,41)	1,13 (0,65; 1,97)	Ustekinumab	0,21 (0,06; 0,76) (*)
Vedolizumab	2,31 (0,54; 9,85)	5,30 (1,69; 16,61) (*)	4,69 (1,32; 16,67) (*)	Vedolizumab

* Statistisk signifikant forskel mellem interventionerne.

Tabel 9-11. Relativ risiko for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL- erfarne patienter)

Intervention	Filgotinib	Placebo	Vedolizumab
Filgotinib	Filgotinib	4,38 (0,24; 79,61)	2,94 (0,15; 58,81)
Placebo	0,23 (0,01; 4,15)	Placebo	0,67 (0,32; 1,42)
Vedolizumab	0,34 (0,02; 6,80)	1,49 (0,70; 3,15)	Vedolizumab



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.

Tablet 9-12. Absolutte forskelle (95 % CI) for klinisk remission efter induktionsbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL-erfarne patienter)

Intervention	Adalimumab (ACR= 4,21 %)	Filgotinib (ACR= 7,17 %)	Placebo (ACR= 3,17 %)	Tofacitinib (ACR= 32,47 %)	Ustekinumab (ACR= 32,33 %)	Vedolizumab (ACR= 4,66 %)
Adalimumab	Adalimumab	-2,96 (-6,01; 8,03)	1,03 (-1,54; 7,68)	-28,26 (-31,82; -5,25)	-28,12 (-31,58; -8,86)	-0,45 (-3,53; 11,01)
Filgotinib	2,96 (-2,22; 21,70)	Filgotinib	3,99 (-0,16; 13,89)	-25,30 (-31,31; 12,12)	-25,16 (-30,99; 5,98)	2,51 (-2,62; 20,56)
Placebo	-1,03 (-2,98; 3,98)	-3,99 (-5,84; 0,39)	Placebo	-29,29 (-31,83; -16,60)	-29,15 (-31,57; -19,01)	-1,48 (-3,38; 3,24)
Tofacitinib	28,26 (0,81; 95,79)	25,30 (-1,95; 92,83)	29,29 (3,32; 96,83)	Tofacitinib	0,14 (-28,57; 67,67)	27,81 (0,45; 95,34)
Ustekinumab	28,12 (1,59; 95,79)	25,16 (-1,12; 92,83)	29,15 (4,53; 96,83)	-0,14 (-28,72; 67,53)	Ustekinumab	27,67 (1,25; 95,34)
Vedolizumab	0,45 (-2,96; 13,14)	-2,51 (-5,84; 9,22)	1,48 (-1,30; 8,41)	-27,81 (-31,73; -2,87)	-27,67 (-31,48; -6,85)	Vedolizumab

ACR: Assumed control rate



Tabel 9-13. Absolutte forskelle (95 % CI) for mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL- erfarne patienter)

Intervention	Filgotinib (ACR= 26,09 %)	Placebo (ACR= 11,36 %)	Ustekinumab (ACR= 12,86 %)	Vedolizumab (ACR= 60,25 %)
Filgotinib	Filgotinib	14,72 (-0,69; 52,42)	13,23 (-3,74; 61,82)	-34,17 (-54,14; 39,75)
Placebo	-14,72 (-21,44; 1,70)	Placebo	-1,49 (-6,33; 6,92)	-48,89 (-56,63; -24,66)
Ustekinumab	-13,23 (-21,60; 10,72)	1,49 (-3,98; 11,01)	Ustekinumab	-47,40 (-56,64; -14,52)
Vedolizumab	34,17 (-11,95; 73,91)	48,89 (7,87; 88,64)	47,40 (4,08; 87,14)	Vedolizumab

ACR: Assumed control rate

Tabel 9-14. Absolutte forskelle (95 % CI) for alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL- erfarne patienter)

Intervention	Filgotinib (ACR= 24.33 %)	Placebo (ACR= 5.56 %)	Vedolizumab (ACR= 8.27 %)
Filgotinib	Filgotinib	18,78 (-4,22; 94,44)	16,06 (-7,05; 91,73)
Placebo	-18,78 (-24,03; 75,67)	Placebo	-2,72 (-5,64; 3,48)
Vedolizumab	-16,06 (-23,92; 75,67)	2,72 (-1,64; 11,93)	Vedolizumab

ACR: Assumed control rate



9.7 Data vedr. steroidfri remission

I SELECTION-studiet er andelen af patienter, som ved uge 58 opnår klinisk remission (EBS-remission) efter en steroidfri periode på mindst 6 mdr., rapporteret for både BMSL-naive og -erfarne patienter, samt i en blandet population.

Resultaterne er sammenfattet i Tabel 9-15.

Tabel 9-15. Andel patienter, der ved uge 58 opnår EBS remission efter en steroidfri periode på mindst 6 mdr.

	Filgotinib 200 mg	Placebo	Forskel
Andel patienter, der ved uge 58 opnår EBS remission efter en steroidfri periode på mindst 6 mdr.			
BMSL-naive patienter			
n/N	18/43	2/22	
% (95 % CI)	41,9 (26,0; 57,8)	9,1 (0,0; 23,4)	32,8 (13,8; 51,8)
BMSL-erfarne patienter			
n/N	7/49	1/25	
% (95 % CI)	14,3 (3,5; 25,1)	4,0 (0,0; 13,7)	10,3 (-2,2; 22,7)
Blandet population (BMSL-naive og -erfarne)			
n/N	25/92	3/27	
% (95 % CI)	27,2 (17,5; 36,8)	6,4 (0,0; 14,4)	20,8 (7,7; 33,9)

CI: konfidensinterval; EBS: *Endoscopy/Bleeding/Stool frequency*

9.8 Data vedr. livskvalitet

I SELECTION-studiet er forskel i ændring fra baseline på IBDQ-skalaen vurderet ved uge 10 hos både BMSL-naive og -erfarne patienter. Derudover er forskellen i ændring fra baseline også rapporteret ved uge 58 for en blandet population bestående både af naive og erfarne patienter.

Data er præsenteret i Tabel 9-16.



Tabel 9-16 Ændring i IBDQ

	Filgotinib 200 mg	Placebo	Forskel
IBDQ efter induktionsbehandling (uge 10)			
Naive patienter			
IBDQ total score justeret gns. (<i>least squares</i>) (SE, 95 % CI)	51 (2,4, 95 % CI: 46; 56)	30 (3,1, 95 % CI: 24; 36)	21 (3,7, 95 % CI: 13; 28)
Erfarne patienter			
IBDQ total score justeret gns. (<i>least squares</i>) (SE, 95 % CI)	43 (2,3, 95 % CI: 38, 47)	14 (3,1, 95 % CI: 8; 20)	28 (3,6, 95 % CI: 21; 35)
IBDQ ved vedligeholdelsesbehandling (uge 58)			
Blandet population (naive og erfarne patienter)			
IBDQ total score justeret gns. (<i>least squares</i>) (SE, 95 % CI)	5 (2,0, 95 % CI: 1; 9)	-9 (2,7, 95 % CI: -14; -3)	13 (3,2, 95 % CI: 7; 20)

SE: standard error; CI: konfidensinterval.

9.9 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Herpes zoster

På tværs af den fulde safety population (SELECTION og SELECTION LTE) blev der registreret tilfælde af herpes zoster blandt 22/971 patienter i behandling med filgotinib 200 mg, og den eksponeringsjusterede hændelsesrate (*exposure adjusted event rate*; EAER, defineret som ((antallet af tilfælde/patientår) *100), var 1,8. Tilsvarende blev der registreret herpes zoster hos 1/583 (EAER: 0,3) og 1/469 (EAER: 0,3) af patienterne i behandling med hhv. filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg og placebo. Ratioen for EAER mellem filgotinib 200 mg vs. placebo var 5,3 (95 % CI: 0,7; 37,7), 0,8 (95 % CI: 0,1; 12,5) mellem filgotinib 100 mg og placebo og 6,2 (95 % CI: 0,8; 47,4) mellem filgotinib 200 mg og 100 mg [5].

Infektioner

Baseret på de to placebokontrollerede induktionsstudier i SELECTION var hyppigheden af alvorlige infektioner samlet set 0,6 %, 1,1 % og 1,1 % blandt patienter, der modtog hhv. filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg og placebo.

I vedligeholdelsesstudiet forekom alvorlige infektioner hos 1 % og 0 % blandt patienter i hhv. filgotinib 200 mg-armen og den respektive placebogruppe, mens frekvensen var 1,7 % og 2,2 % blandt patienter i hhv. filgotinib 100 mg-armen og den respektive placebogruppe [3].



På tværs af safety populationen blev der registreret alvorlige infektioner blandt 27/971 (EAER: 2,2), 13/583 (EAER: 3,5) og 7/469 (EAER: 2,2) af patienterne i behandling med hhv. filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg og placebo. Ratioen for EAER mellem filgotinib 200 mg vs. placebo var 1,0 (95 % CI: 0,3; 2,8), 2,0 (95 % CI: 0,6; 6,9) mellem filgotinib 100 mg og placebo og 0,5 (95 % CI: 0,2; 1,2) mellem filgotinib 200 mg og 100 mg [3].

Opportunistiske infektioner (eksklusive TB)

Blandt safety populationen blev der registreret opportunistiske infektioner blandt 3/971 (EAER: 0,2) og 1/583 (EAER: 0,3) af patienterne i behandling med hhv. filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg. Der blev ikke set tilfælde blandt patienter i behandling med placebo. Ratioen for EAER mellem filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg var 0,7 (95 % CI: 0,1; 7,3).

Alvorlige kardiovaskulære hændelser og død

Baseret på pooled data fra studier på colitis ulcerosa og kronisk leddegigt er den eksponeringsjusterede incidensrate (*exposure-adjusted incidence rate*; EAIR) for alvorlige kardiovaskulære hændelser (*major adverse cardiac events*; MACE) numerisk set lavere for filgotinib 200 mg (EAIR: 0,5 E/100PYs) end for filgotinib 100 mg (EAIR: 0,6 E/100PYs) og placebo (EAIR: 0,8 E/100PYs). Omend der ud fra disse data ikke ses en indikation på, at behandling med filgotinib er forbundet med en forhøjet risiko for MACE, ses der dog en numerisk højere andel dødsfald blandt patienter i behandling med filgotinib 200 mg sammenlignet med filgotinib 100 mg og placebo. I de kliniske studier er der i alt registreret 5 kardiovaskulære dødsfald, alle blandt patienter i behandling med filgotinib 200 mg. Produktresuméet for filgotinib indeholder derfor en advarsel vedr. behandling af patienter med kardiovaskulære risikofaktorer [5].

Tromboemboliske hændelser

Venøs trombose blev ikke observeret blandt patienter i behandling med filgotinib, men der blev set 3 tilfælde blandt 469 patienter (EAER: 0,9) i behandling med placebo.

Pulmonale embolismer blev set hos 1/971 (EAER: 0,1) af patienter i behandling med filgotinib 200 mg, mens der ikke blev set tilfælde ved behandling med filgotinib 100 mg eller placebo.

Arterielle tromboser blev registreret hos 3/971 (EAER: 0,2) og 1/583 (EAER: 0,3) af patienter i behandling med hhv. filgotinib 200 mg og 100 mg. Der blev ikke registreret tilfælde blandt patienter i behandling med placebo.

Cerebrovaskulære hændelser blev observeret blandt 3/971 (EAER: 0,2), 2/583 (EAER: 0,5) og 1/469 (EAER: 0,3) af patienterne i behandling med hhv. filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg og placebo. Ratioen for EAER mellem filgotinib 200 mg vs. placebo var 1,0 (95 % CI: 0,1; 12,8), 1,9 (95 % CI: 0,1; 35,2) mellem filgotinib 100 mg og placebo og 0,5 (95 % CI: 0,1; 2,8) mellem filgotinib 200 mg og 100 mg [5].

Mandlig fertilitet

Der er i dyreforsøg blevet observeret nedsat fertilitet samt irreversibel nedsat spermatogenese og histopatologiske virkninger på hanlige kønsorganer. Data fra to dedikerede, kliniske fase 2-studier (MANTA og MANTA RAY, n = 240), til vurdering af den



humane testikulære sikkerhed hos mænd med inflammatorisk arthritis og inflammatoriske tarmsygdomme viste ingen forskel mellem behandlingsgrupperne ift. andelen af patienter, der havde et fald i sædparametre på $\geq 50\%$ i forhold til baseline ved uge 13 og 26. Desuden viste data ingen relevante ændringer i kønshormonniveauer eller ændring i sædparametre på tværs af behandlingsgrupper i forhold til baseline [3].

Hæmatologiske anomalier

I kliniske studier af patienter med kronisk leddegigt var behandling med filgotinib forbundet med en mindre forbigående stigning i det gennemsnitlige absolutte lymfocytaltal, som forblev inden for de normale referenceintervaller og gradvist vendte tilbage til eller tæt på baselineværdier med fortsat behandling i uge 12. Mediane hæmoglobinværdier forblev stabile inden for normalområdet gennem 24-ugers behandling med filgotinib. Der forekom et mindre fald i median trombocytaltal inden for de første 4 uger med filgotinib-behandling, hvorefter det forblev stabilt i 24 uger. Median trombocytaltal forblev inden for normalområdet. I SELECTION-studiet forblev mediane hæmoglobinværdier stabile gennem 58-ugers behandling med filgotinib.

På tværs af safety populationen for colitis ulcerosa blev der registreret lymfopeni hos 23/971 (EAER: 1,9), 15/583 (EAER: 4,0) og 16/469 (EAER: 4,9) blandt patienter i behandling med hhv. filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg og placebo. Ratioen for EAER mellem filgotinib 200 mg vs. placebo var 0,4 (95 % CI: 0,1; 1,5), 0,8 (95 % CI: 0,2; 3,3) mellem filgotinib 100 mg og placebo og 0,5 (95 % CI: 0,2; 1,3) mellem filgotinib 200 mg og 100 mg [5].

Forhøjede lipider

Behandling med filgotinib er forbundet med dosisafhængige stigninger i total kolesterol, og HDL-niveauer, mens LDL-niveauer har været let forhøjede. Forholdet mellem LDL og HDL var generelt uforandret. Der blev observeret lipidændringer inden for de første 12 uger af behandling med filgotinib, hvorefter niveauerne forblev stabile [3].

Maligniteter

På tværs af den fulde safety population (SELECTION og SELECTIONLTE) blev der registreret maligniteter (NMSC undtaget) hos 10/971 (EAER: 0,8) og 3/583 (EAER: 0,8) af patienterne i behandling med hhv. filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg. Der blev ikke registreret tilfælde blandt patienter i behandling med placebo. Ratioen for EAER mellem filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg var 0,7 (95 % CI: 0,2; 3,0) [5].

Ikke-melanom hudkræft

Ikke-melanom hudkræft (*non-melanoma skin cancer*; NMCS) blev set hos 8/971 (EAER: 0,6), 3/583 (EAER: 0,8) og 1/469 (EAER: 0,3) af patienterne i behandling med hhv. filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg og placebo. Ratioen for EAER mellem filgotinib 200 mg vs. placebo var 1,6 (95 % CI: 0,2; 10,8), 3,6 (95 % CI: 0,2; 79,2) mellem filgotinib 100 mg og placebo og 0,4 (95 % CI: 0,0; 4,8) mellem filgotinib 200 mg og 100 mg [5].