

# Medicinrådets vurdering af ustekinumab til behandling af moderat til svær colitis ulcerosa

## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om vurderingen

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

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

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	19. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	19. februar 2020
Dokumentnummer	72711
Versionsnummer	1.0

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2020

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	9
9	Lægemidlets værdi.....	10
9.1	Konklusion på klinisk spørgsmål 1.....	10
9.1.1	Gennemgang af studier.....	13
9.1.2	Resultater og vurdering.....	15
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	22
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	23
9.2.1	Gennemgang af studier.....	26
9.2.2	Resultater og vurdering.....	26
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	29
10	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	30
11	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	30
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	31
13	Referencer.....	32
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	34
15	Versionslog.....	35
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	36
16.1	Cochrane Risk of Bias.....	36
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	41

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Stelara
Generisk navn	Ustekinumab
Firma	Janssen-Cilag
ATC-kode	L04AC05
Virkningsmekanisme	Ustekinumab er et humant monoklonalt antistof, som binder sig til cytokinerne IL-12 og IL-23. Ustekinumab forhindrer derved, at IL-12 og IL-23 bidrager til immunaktivering.
Administration/dosis	Induktion: Enkelt i.v. dosis baseret på kropsvægt ~ 6 mg/kg infusion uge 0: 260 mg [ $\leq$ 55 kg]; 390 mg [55 kg - 85 kg]; 520 mg [ $>$ 85 kg]. Vedligeholdelsesbehandling: Subkutan injektion á 90 mg i uge 8, herefter hver 12. uge.
EMA-indikation	Behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel eller har medicinske kontraindikationer over for sådanne behandlinger.
Accelerated assessment	Nej
Orphan drug	Nej
Conditional approval	Nej
Øvrige indikationer	Moderat til svær plaque psoriasis, psoriasis artrit og moderat til svær aktiv Crohns sygdom.

## 2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af ustekinumab til BMSL-behandlingsnaive patienter med moderat til svær colitis ulcerosa sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab **ikke kan kategoriseres**. Rådet vurderer dog, at ustekinumab samlet set har en sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil med infliximab og vedolizumab.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af ustekinumab til BMSL-behandlingserfarne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa sammenlignet med vedolizumab **ikke kan kategoriseres**. Rådet finder, at datagrundlaget for vurderingen er forbundet med stor usikkerhed. Værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab kan ikke vurderes.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### 3 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
i.v.:	Intravenøs
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
PICO:	Population, intervention, komparator og outcome
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Event</i> )
s.c.:	Subkutan
SD:	Standardafvigelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af ustekinumab til behandling af patienter med colitis ulcerosa er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Vurderingen af ustekinumab vil tage udgangspunkt i de to kliniske spørgsmål:

- 1) *Hvad er værdien af ustekinumab sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab til behandling af voksne BMSL (biologiske og målrettede syntetiske lægemiddel)-behandlingsnaive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?*
- 2) *Hvad er værdien af ustekinumab sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab til behandling af voksne BMSL (biologiske og/eller målrettede syntetiske lægemiddel)-behandlingserfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?*

Vurderingen af de to kliniske spørgsmål kan findes i afsnit 9.1 og 9.2 på hhv. side 10 og 23 i denne rapport.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse beslutter Medicinrådet, om ustekinumab kan anbefales som mulig standardbehandling<sup>1</sup>.

## 5 Baggrund

### *Colitis ulcerosa*

Colitis ulcerosa er en kronisk, inflammatorisk tarmsygdom, karakteriseret ved konfluerende inflammation i ende- og tyktarmens slimhinde [1]. Inflammationen fører til sår dannelse i slimhinden, og inflammationen involverer altid endetarmen og oftest den nedre del af tyktarmen men kan involvere hele tyktarmen. De mest almindelige symptomer ved colitis ulcerosa er blodig og pusholdig diarré, mavesmerter (ofte i relation til afføring) og almen sygdomsforfølelse [2,3]. Colitis ulcerosa kan også medføre symptomer i organer udenfor tarmen, i særdeleshed fra led, lever, øjne og hud (såkaldte ekstraintestinale manifestationer) og kan ledsages af komplikationer som knogleskørhed, nyresten og anæmi [4].

Colitis ulcerosa er en livsvarig sygdom med skiftende perioder af sygdomsaktivitet og remission (periode, hvor sygdommen er i ro) [3]. Sygdommen betegnes som værende i remission ved ophør af symptomer og heling af slimhinden, påvist ved endoskopi [2].

Colitis ulcerosa debuterer hyppigst omkring 20-35-årsalderen men kan debutere i tidlig barnealder og hos ældre. Antallet af patienter med colitis ulcerosa i Danmark (prævalensen) blev i 2013 anslået til 35.200, og antallet af nye patienter (incidensen) var ca. 18,6 pr. 100.000 [1]. Incidensen i Danmark er let stigende og blandt de højeste i verden [1,5].

En eventuel aktivitet i sygdommen kan klassificeres som mild, moderat eller svær. I beskrivelsen af sygdommen er udbredelsen også af betydning [2,3]. Der anvendes forskellige skalaer til at beskrive sygdomsaktiviteten i forbindelse med klinisk kontrollerede undersøgelser. Mayo-score (baseret på symptomer og endoskopi) anvendes hyppigt til voksne [2,3].

---

<sup>1</sup> Ved dansk standardbehandling forstås de(t) generelt anerkendte kliniske alternativ(er), som anvendes i klinisk praksis i Danmark.

### *Nuværende behandling*

Der findes ikke lægemidler, som helbreder patienterne. Førstevalgs medicinsk behandling ved colitis ulcerosa er 5-aminosalicylsyre, der anvendes både ved aktiv sygdom og som recidivprofylakse. Ved manglende effekt suppleres oftest med kortikosteroider og som vedligeholdelsesterapi med immunsuppressiv behandling (azathioprin eller 6-mercaptopurin). Ved manglende effekt af denne behandling, ved aktiv sygdom eller hvis sygdommen recidiverer trods immunsuppressiv behandling, og hvis kirurgi ikke er at foretrække, kan behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) iværksættes efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologis (DSGH) retningslinjer [6].

Målet med behandlingen af colitis ulcerosa er at behandle den akutte sygdom, dvs. inducere klinisk remission og dernæst at fastholde remissionen uden brug af kortikosteroider for dermed at forbedre patientens livskvalitet.

Hvis sygdommen er i langvarig remission, kan man forsøge at ophøre behandling med et BMSL, følge tilstanden og revurdere behov for at genoptage behandlingen [6]. Hos cirka en tredjedel af patienterne aftager effekten af behandlingen (sekundært tab af respons), og her kan dosis øges, eller intervallerne mellem behandling afkortes. Ved ophør af behandlingseffekt kan patienterne i 25-35 % af tilfældene opnå en effekt ved at skifte behandling til et andet BMSL. Ved manglende respons må behandlingen med et BMSL ophøre, og kirurgi kan anbefales [6].

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har i 2016 ligestillet de tre lægemidler golimumab, infliximab og vedolizumab til behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, mens adalimumab kan overvejes [7]. Sidenhen har Medicinrådet anbefalet endnu et lægemiddel, tofacitinib, som mulig standardbehandling af bio-erfarne patienter, dvs. det kan anvendes, efter at et eller flere af de ovenstående ligestillede præparater har været afprøvet.

Der findes ingen præcise opgørelser over andelen af danske patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som er i behandling med et BMSL. På baggrund af data fra Region Nordjylland skønnes det på landsplan, at der er ca. 1.600 patienter i behandling, og at ca. 500 patienter pr. år starter ny behandling med et af de lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen. Det skønnes, at 300 af disse patienter er BMSL-behandlingsnaive, mens 200 er BMSL-behandlingserfarne.

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt antistof, der specifikt binder sig til den delte p40-proteinunderenhed af interleukin (IL)-12 og IL-23, som er associerede med immunmedierede sygdomme. Ustekinumab hæmmer derved bioaktiviteten af IL-12 og IL-23 ved at forhindre, at p40 binder sig til receptorproteinet, der er udtrykt på overfladen af immunceller. Herved hæmmes det immunologiske respons, som skal medføre, at den inflammatoriske tilstand mindskes.

Ustekinumab gives som induktion de første 8 uger og efterfølgende som vedligeholdelsesbehandling under vejledning og supervision af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af colitis ulcerosa:

- Induktion: ~ 6 mg/kg intravenøs (i.v.) infusion uge 0: 260 mg [ $\leq$  55 kg]; 390 mg [55 kg - 85 kg]; 520 mg [ $>$  85 kg].
- Vedligeholdelsesbehandling: subkutan (s.c.) injektion 90 mg uge 8, herefter hver 12. uge [8].



## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Den endelige ansøgning fra Janssen blev modtaget den 20. december 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt af Medicinrådet den 5. november 2019.

Ansøger har indsendt indirekte sammenligninger af ustekinumab og hhv. infliximab og vedolizumab til at besvare klinisk spørgsmål 1. Ansøger har anvendt Buchers metode [9]. For effektmålene alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet har ansøger ikke kunnet identificere stratificerede data for BMSL-behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter. Ansøger har derfor udført én samlet analyse på populationerne for disse effektmål. Ansøger har ligeledes ikke kunnet identificere data for infliximab i en BMSL-behandlingserfaren population og har derfor kun indsendt en indirekte sammenligning af ustekinumab og vedolizumab til at besvare klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget har accepteret denne fremgangsmåde, da den er baseret på det bedst mulige datagrundlag, som foreligger.

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

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenejder fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 7 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk søgning som beskrevet i protokollen, og 6 artikler omhandlende 4 kliniske studier blev inkluderet. Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 er alle 6 artikler anvendt. 4 af de 6 artikler er anvendt til at besvare klinisk spørgsmål 2. De 6 artikler er beskrevet i tabel 1.

**Tabel 1. Publikationer inkluderet i analyserne af den kliniske merværdi af ustekinumab.**

Reference	Klinisk forsøg	National Clinical trial (NCT) identifikationsnummer	Relevant for klinisk spørgsmål
<b>Ustekinumab</b>			
Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. <b>Sands et al. 2019. NEJM</b> [10].	UNIFI	NCT02407236	Klinisk spørgsmål 1 og 2
<b>Infliximab</b>			
Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <b>Rutgeerts et al. 2005. NEJM</b> [11].	ACT 1 & ACT 2	NCT00036439 NCT00096655	Klinisk spørgsmål 1
The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. <b>Feagan et al. 2007 Am J Gastroenterol</b> [12].	ACT 1 & ACT 2	NCT00036439 NCT00096655	Klinisk spørgsmål 1
<b>Vedolizumab</b>			
Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <b>Feagan BG et al. 2013. NEJM</b> [13].	GEMINI 1	NCT00783718	Klinisk spørgsmål 1 og 2
Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. <b>Feagan et al. 2017. Clin Gastroenterol Hepatol</b> [14].	GEMINI 1	NCT00783718	Klinisk spørgsmål 1 og 2
Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. <b>Feagan et al. 2017. Aliment Pharmacol Ther</b> [15].	GEMINI 1	NCT00783718	Klinisk spørgsmål 1 og 2

Ovenstående studier samt *European Public Assessment Report* (EPAR) for ustekinumab [16] og vedolizumab [17] og produktresuméer for ustekinumab [8], infliximab [18] og vedolizumab [19] udgør datagrundlaget for de analyser, som benyttes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Under hvert effektmål fremgår det, hvilke publikationer data er ekstraheret fra.

## 8 Databehandling

De statistiske analyser er udført af ansøger og valideret af Medicinrådets sekretariat. Til udarbejdelsen af de indirekte sammenligninger har ansøger anvendt Buchers metode, der kan anvendes til at foretage en justeret indirekte sammenligning af lægemidler med en fælles komparator [9]. Medicinrådet har suppleret med beregninger af konfidensintervaller på frekvensen af alvorlige uønskede hændelser samt på andelen af patienter, der opnår hhv. klinisk remission ved uge 8, systemisk steroidfri remission ved uge 52 og mukosal healing ved uge 52. Beregningerne er baserede på frekvenserne opgjort i de kliniske studier for ustekinumab, infliximab og vedolizumab. Derudover har Medicinrådet ikke suppleret med yderligere beregninger.

Fagudvalget vurderer, at det indleverede datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af ustekinumab. Fagudvalget har dog bemærkninger til datagrundlaget, og disse bemærkninger er anført som en del af vurderingen af de effektmål, hvor data er anvendt (se afsnit 9.1.2 og 2.2.2).

## 9 Lægemidlets værdi

### 9.1 Konklusion på klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af ustekinumab sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab til behandling af voksne BMSL (biologiske og målrettede syntetiske lægemiddel)-behandlingsnaive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?*

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af ustekinumab sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab ikke kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at ustekinumab samlet set har en sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil med infliximab og vedolizumab.

I tabel 2 fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Derudover fremgår både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

**Tabel 2: Kategorier og resultater for vurdering af ustekinumab sammenlignet med hhv. infliximab (INF) og vedolizumab (VED) (BMSL-behandlingsnaive patienter)**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Absolutte forskelle mellem ustekinumab og komparatorer		Relative forskelle (RR) mellem ustekinumab og komparatorer		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8	Andel patienter med total Mayo-score $\leq 2$ , ingen subscore $> 1$ og rektal blødning score = 0 (10 procentpoint)	Kritisk	INF: -17,3 procentpoint [-29,31; 15,01]	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: 0,52 [0,19; 1,41]	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$
			VED: -10,2 procentpoint [-18,7; 14,99]	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: 0,56 [0,19; 1,64]	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$
Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52	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 procentpoint)	Kritisk	INF: -11,99 procentpoint [-20,09; 7,78]	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: 0,53 [0,22; 1,30]	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$
			VED: -7,1 procentpoint [-23,5; 30,8]	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: 0,80 [0,35; 1,86]	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$
Mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling, uge 52	Andel patienter med endoskopisk subscore $\leq 1$ (10 procentpoint)	Vigtig	INF: -16 procentpoint [-28,4; 5,3]	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: 0,65 [0,38; 1,12]	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$
			VED: -19,2% [-36,3; 10,4]	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: 0,68 [0,39; 1,17]	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$
Bivirkninger <sup>#</sup>	Andel patienter, der oplever en alvorlig uønsket hændelse (5 procentpoint)	Kritisk	UST: 7,6%; PBO: 9,7 % <sup>§</sup>	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: Beregning ikke mulig	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$	INF: Kan ikke kategoriseres $\square$
			INF <sub>ACT1</sub> : 21,5 %; PBO <sub>ACT1</sub> : 25,6 % INF <sub>ACT2</sub> : 10,7 %; PBO <sub>ACT2</sub> : 19,5 %  VED: 8,2 %; PBO: 15,9 % <sup>§</sup>	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: Beregning ikke mulig	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$	VED: Kan ikke kategoriseres $\square$

	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil. Se afsnit 9.1.2		INF: Beregning ikke relevant VED: Beregning ikke relevant	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐	INF: Beregning ikke relevant VED: Beregning ikke relevant	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐	
Livskvalitet	Andel patienter, der opnår score $\geq 170$ på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (10 procentpoint)	Vigtig	INF: Data ikke opgjort VED: Data ikke opgjort	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐	INF: Data ikke opgjort VED: Data ikke opgjort	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐
	Forskel i ændring fra baseline på IBDQ (16 point)		INF: Beregning ikke mulig VED: Beregning ikke mulig	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐	INF: Beregning ikke mulig VED: Beregning ikke mulig	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐	INF: Kan ikke kategoriseres☐ VED: Kan ikke kategoriseres☐
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

INF: Infliximab; MKRF: Mindste klinisk relevante forskel; PBO: Placebo; RR: Relativ risiko. UST: Ustekinumab; VED: Vedolizumab.

☐ På baggrund af den tilgængelige evidens er det ikke muligt at foretage en kategorisering baseret på resultaterne.

# Naiv sammenligning. Estimaterne stammer fra UNIFI [10], GEMINI-1[13] og ACT1- og 2-studierne[11].

§ Andelen er opgjort i en population bestående af både bionave og -erfarne patienter.

\* Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline IBDQ-score for ustekinumab sammenlignet med placebo i en population bestående af både bio-naive og bio-erfarne patienter [16].

\*\* Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline IBDQ-score for vedolizumab sammenlignet med placebo i en population bestående af bio-naive patienter [15].

\*\*\* Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline IBDQ-score for vedolizumab sammenlignet med placebo i en population bestående af både bio-naive og bio-erfarne patienter [15].

### 9.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede et studie af vedolizumab, to studier af infliximab og et studie af ustekinumab. Studiernes design og karakteristika for populationer er beskrevet nedenfor.

#### *Studiedesign*

##### **UNIFI (ustekinumab) [10]**

UNIFI-studiet består af et 8 ugers induktionsstudie med 961 patienter og et 44 ugers vedligeholdelsesstudie med patienter med 523 patienter. Begge er randomiserede, kontrollerede dobbeltblindede studier med patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller har haft uacceptable bivirkninger ved behandling med tumor nekrosis faktor antagonister, vedolizumab eller konventionel behandling. I induktionsstudiet blev patienterne randomiseret 1:1:1 til at modtage hhv. placebo i.v. (n = 319), ustekinumab 130 mg i.v. (n = 320) eller ustekinumab 6mg/kg (n = 322). Patienter, som ved uge 8 havde klinisk respons på i.v. ustekinumab, indgik i vedligeholdelsesstudiet og blev rerandomiseret 1:1:1 til at modtage subkutan (s.c.) placebo, 90 mg ustekinumab s.c. hver 12. uge eller 90 mg ustekinumab s.c. hver 8. uge. Patienter, som ikke havde respons på placebo, modtog induktionsdosis på 6 mg/kg ustekinumab. Ved respons i uge 16 indgik disse patienter i vedligeholdelsesstudiet på samme måde som de patienter, som responderede i den randomiserede del. Patienter, som ikke opnåede respons på i.v. ustekinumab i induktionsstudiet, modtog blindet behandling med 90 mg ustekinumab s.c. og blev reevalueret i uge 16. Ved respons indgik patienterne i vedligeholdelsesstudiet og modtog 90 mg ustekinumab s.c. hver 8. uge. Patienterne blev ikke randomiseret. Patienter med respons på i.v. placebo fortsatte med s.c. placebo i vedligeholdelsesstudiet. Effektanalyser er baseret på intention-to-treat (ITT)-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis. Data for induktionsstudiet er analyseret i henhold til den givne substans, patienterne modtog, hvorimod data for vedligeholdelsesstudiet er analyseret i forhold til patienternes tilordning til studiearmene. I induktionsperioden var studiets primære endepunkter klinisk remission ved uge 8. I vedligeholdelsesperioden var studiets primære endepunkt klinisk remission ved uge 44, mens relevante sekundære endepunkter var systemisk steroidfri remission ved uge 44, mukosal heling, livskvalitet målt ved IBDQ og sikkerhed.

##### **GEMINI 1 (vedolizumab) [13–15]**

GEMINI 1 består af to integrerede randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede 6- og 52-ugers studier, der undersøger induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling med vedolizumab. Induktionsbehandling blev undersøgt i den randomiserede kohorte 1 (n= 225) samt i en open label kohorte (kohorte 2; n=521). I induktionsstudiets kohorte 1 var patienterne randomiseret 3:2 til vedolizumab 300 mg dag 1 og 15 (n = 225) eller placebo (n = 149). Randomiseringen blev blandt andet stratificeret efter tidligere behandling med en TNF-alfa-hæmmer. Patienter, der ved afslutningen af induktionsdelen havde klinisk respons blev inkluderet i vedligeholdelsesdelen og blev rerandomiseret 1:1:1 til vedolizumab hver 8. uge, vedolizumab hver 4. uge eller placebo. Effektanalyser er baseret på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 895)<sup>2</sup>. I induktionsdelen er studiets primære effektmål klinisk respons ved uge 6, og studiets sekundære effektmål af relevans for vurderingen af ustekinumab er klinisk remission ved uge 6. I vedligeholdelsesdelen er studiets primære endepunkt klinisk remission ved uge 52, og studiets sekundære relevante endepunkter er mukosal heling ved uge 52, steroidfri remission ved uge 52, livskvalitet målt ved IBDQ og sikkerhed.

##### **ACT 1 og ACT 2 (infliximab) [11,12]**

---

<sup>2</sup> Heraf indgår 521 patienter, der fik open-label vedolizumab.

ACT 1 og ACT2 er randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede studier. Studierne undersøger induktions- og vedligeholdelsesbehandling med infliximab hos patienter, der ikke tidligere har fået behandling med en TNF-alfa-hæmmer. ACT 1 følger patienterne i 54 uger, og ACT 2 følger dem i 30 uger. Patienterne var i begge studier randomiseret 1:1:1 til infliximab 5 mg pr. kg (n = 121 og n = 121), infliximab 10 mg pr. kg (n = 122 og n = 120) eller placebo (n = 121 og n = 123). Effekt- og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 364 og n = 364). Studiernes primære effektmål er klinisk respons ved uge 8. Studiernes sekundære relevante effektmål er klinisk remission ved uge 8, mukosal heling ved uge 8, mukosal heling ved uge 54, steroidfri remission ved uge 54, livskvalitet målt ved IBDQ og sikkerhed.

### Population

Af tabel 3 fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier. Baselinekarakteristika er ikke fordelt på bionaiive og -erfarne patienter, men for den samlede population, hvad angår ustekinumab og vedolizumab. For infliximab er der kun data på bionaiive patienter.

**Tabel 3. Baselinekarakteristika for populationerne i de aktive studiearme**

	UNIFI			GEMINI 1		ACT 1		ACT 2	
	Placebo (N = 319)	Ustekinumab 130 mg (N = 320)	Ustekinumab 6 mg/kg (N = 322)	1 Placebo (N = 149)	Vedolizumab (N = 225)	Placebo (N = 121)	Infliximab 5 mg (N = 121)	Placebo (N = 123)	Infliximab 5 mg (N = 121)
Mænd (%)	61,8	59,4	60,6	61,7	58,0	59,5	64,5	57,7	62,8
Alder, år (gns. ± SD)	41,2 (13,5)	42,2 (13,9)	41,7 (13,7)	41,2 (12,5)	40,1 (13,2)	41,4 (13,7)	42,4 (14,3)	39,3 (13,5)	40,5 (13,1)
Sygdomsvarighed, år, median (range) (gns. ± SD)	8,0 (7,2)	8,1 (7,2)	8,2 (7,8)	7,1 (7,2)	6,8 (6,2)	6,2 (5,9)	5,9 (5,4)	6,5 (6,7)	6,7 (5,3)
Sværhedsgrad, Mayo-score (gns. ± SD)*	8,9 (1,6)	8,9 (1,6)	8,9 (1,5)	8,6 (1,7)	8,6 (1,8)	8,4 (1,8)	8,5 (1,7)	8,5 (1,5)	8,3 (1,5)
Tidligere behandling med TNF-alfa hæmmer (%)	47,3**	45,3**	45,7**	49,0	48,0	0	0	0	0
Samtidig behandling (%)									
- Steroid	49,2	54,1	52,2	38,9	36,7	65,3	57,9	48,8	49,6
- Immunsuppressiva <sup>#</sup>	27,9	29,1	27,6	12,1	18,9	43,8	54,5	43,9	43,0

SD = Standardafvigelse (Standard Deviation).

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

\*\* Procent opgjort for patienter, som ikke har modtaget biologisk behandling.

<sup>#</sup> Inkluderer azathioprin og mercaptopurin. I studierne for ustekinumab omfatter behandling med immunsuppressiva også methotrexat.

Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er betydelige forskelle i baselinekarakteristika i studierne mellem de indbyrdes placebo- og interventionsarme og imellem de fire studier.

Fagudvalget bemærker, at der er en forskel i andelen af patienter, der sideløbende fik steroidbehandling, på tværs af de inkluderede studier. Desuden ses der en forskel mellem UNIFI-studiet og hhv. GEMINI-studiet og ACT1- og ACT2-studierne i andelen af patienter, som modtog samtidig immunsuppressiv behandling. Denne forskel i andelen af patienter, som har modtaget samtidig behandling, kan indikere, at de inkluderede patientpopulationer har varierende behandlingsresistens. Fagudvalget vægter dog, at sværhedsgraden (målt

ved Mayo-score) ikke varierer betydeligt mellem studiepopulationerne og finder på denne baggrund, at populationerne er sammenlignelige.

Fagudvalget finder, at der derudover ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne. Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

Studierne for infliximab inkluderer ikke BMSL-behandlingserfarne patienter, og infliximab indgår derfor kun som komparator i klinisk spørgsmål 1 omhandlende BMSL-behandlingsnaive patienter. Forskellen i TNF-behandlingserfarne patienter mellem UNIFI og ACT1/2 er derfor ikke relevant for klinisk spørgsmål 2.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

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

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

#### *Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8 (kritisk)*

Klinisk remission er i Medicinrådet protokol defineret ved en total Mayo-score  $\leq 2$ , ingen subscore  $> 1$  og blod i afføringen-score = 0. Mayo-score indeholder en samlet vurdering af følgende fire subscores: afføringshyppighed, blod i afføringen, endoskopiske fund og en samlet vurdering af sygdomsaktiviteten (global assessment) foretaget af en kliniker. For hvert område er der fire svarmuligheder (0 til 3 point), og den samlede score går således fra 0 til 12 point, hvor en højere score indikerer sværere sygdomsaktivitet [20,21].

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

Ansøger har udarbejdet en metaanalyse for studierne ACT1 og ACT2 med infliximab. Resultaterne for metaanalysen af ACT1- og 2- samt GEMINI-1-studiet for vedolizumab er anvendt i en indirekte sammenligning ved brug af Buchers metode mellem ustekinumab og hhv. infliximab og vedolizumab.

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

- Ingen af de inkluderede studier for ustekinumab, infliximab og vedolizumab [10,11,13] definerer klinisk remission som efterspurgt i protokollen. Klinisk remission er i alle inkluderede studier defineret som en total Mayo-score  $\leq 2$  og ingen subscore  $> 1$ , hvorved patienterne i studierne kan have en højere sygdomsaktivitet end præspecificeret af fagudvalget [22]. Fagudvalget bemærker denne forskel i definitionen, men vurderer, at effektmålene kan anvendes i sammenligningen mellem lægemidlerne, idet studierne opgør effektmålet på samme måde.
- Effektmålet er i GEMINI 1-studiet opgjort efter 6 uger og ikke efter 8 uger som efterspurgt i protokollen. Den kortere opfølgningstid kan medføre, at andelen af patienter, som oplever klinisk remission ved behandling med vedolizumab, er lavere end ved behandling med ustekinumab.
- I studierne af infliximab og vedolizumab er den endoskopiske vurdering foretaget lokalt, mens vurderingen i studierne af ustekinumab er foretaget centralt. Der er i EPAR'en for ustekinumab



beskrevet, at der er udført sensitivitetssanalyser, hvori data er baseret på lokale endoskopiske vurderinger. Der fremgår dog ingen resultater for disse analyser i EPAR'en. Fagudvalget bemærker, at forskellen på vurderingsmetoderne kan have en betydning for de data, der indgår i vurderingen af effektmålet, men indtil videre er en eventuel betydning uafklaret [22].

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

#### *Ustekinumab sammenlignet med infliximab*

I tabel 4 er angivet, hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8 i UNIFI-studiet, ACT1- og ACT2-studiet.

**Tabel 4.**

Intervention	ACT1 - infliximab		ACT2 - infliximab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	18/121	14,9 % [9,1; 22,5]	7/123	5,7 % [2,3; 11,4]	15/158	9,5 % [5,4; 15,2]
Lægemiddel	47/121	38,8 % [30,1; 48,1]	41/121	33,9 % [25,5; 43,0]	29/156	18,6 % [12,8; 25,6]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel, der er beregnet som en relativ risiko (RR), er: 0,52 [0,19; 1,41], hvilket er til fordel for infliximab. Der ses dog ingen statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, og der er stor usikkerhed omkring effektestimateret, hvilket er afspejlet i det brede konfidensinterval. Værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab indplaceres derfor foreløbigt i kategorien **kan ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af bio-naive patienter, der opnår klinisk remission ved uge 8 er -17,3 procentpoint [-29,31; 15,01]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. klinisk remission ved uge 8 sammenlignet med infliximab (lav evidens kvalitet).

#### *Ustekinumab sammenlignet med vedolizumab*

I tabel 5 er angivet, hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede klinisk remission, efter induktionsbehandling uge 8 i UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

**Tabel 5.**

	GEMINI-1 - vedolizumab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	5/76	6,6 % [2,2; 14,7]	15/158	9,5 % [5,4; 15,2]
Lægemiddel	30/130	23,1% [16,1; 31,3]	29/156	18,6 % [12,8; 25,6]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt som RR) mellem ustekinumab og vedolizumab er på 0,56 [0,19; 1,64], hvilket er til fordel for vedolizumab. Der ses dog ingen statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne, og der er stor usikkerhed omkring effektestimateret, hvilket er afspejlet i det brede konfidensinterval. Værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab kan derfor foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af BMSL-behandlingsnaive patienter, der opnår klinisk remission ved uge 8, er -10,2 procentpoint [-18,7; 14,99]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. klinisk remission ved uge 8 sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidenskvalitet).

#### *Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 (kritisk)*

Systemisk steroidfri remission er defineret ved, at patienterne ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling og har en total Mayo-score  $\leq 2$ , ingen subscore  $> 1$  og blødning fra endetarmen-score = 0 i uge 52.

Langvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan være forbundet med væsentlige bivirkninger. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever systemisk steroidfri remission ved uge 52, er klinisk relevant.

Ansøger har anvendt data fra ACT1-studiet med infliximab samt data fra GEMINI-1-studiet med vedolizumab i en indirekte sammenligning ved brug af Buchers metode mellem ustekinumab og hhv. infliximab og vedolizumab. Data for ACT2-studiet er ikke medtaget i analysen, da der er stor forskel i opfølgningstiden.

Fagudvalget har et forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Som ved effektmålet ”Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8”, er der i forskel i måden, hvorpå den endoskopiske vurdering er foretaget i de inkluderede studier. Fagudvalget bemærker, at det er opgjort forskelligt, men vurderer, at effektmålet kan anvendes i vurderingen.

#### *Ustekinumab sammenlignet med infliximab*

I tabel 6 er angivet, hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 i UNIFI-studiet og ACT1-studiet.

**Tabel 6.**

	ACT1 - infliximab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	7/79	8,9 % [3,6; 17,4]	27/87	31,0 % [21,5; 41,9]
Lægemiddel	18/70	25,7 % [16,0; 37,6]	49/102	48,0 % [38,0; 58,2]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt ved RR) mellem ustekinumab og infliximab er 0,53 [0,22; 1,30]. Det relative effekttestimat er til fordel for infliximab, men der ses ingen statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af BMSL-behandlingsnaive patienter, der opnår systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling ved uge 52, er -11,99 procentpoint [-20,09; 7,78]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling ved uge 52 sammenlignet med infliximab (meget lav evidenskvalitet).

### *Ustekinumab sammenlignet med vedolizumab*

I tabel 7 er angivet hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 i UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

**Tabel 7.**

	GEMINI-1 - vedolizumab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	8/43	18,6 % [8,4; 33,4]	27/87	31,0 % [21,5; 41,9]
Lægemiddel	14/39	35,9 % [21,2; 52,8]	49/102	48,0 % [38,0; 58,2]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt ved RR) mellem ustekinumab og vedolizumab er 0,80 [0,35; 1,86] til fordel for vedolizumab, men der ses ingen signifikant forskel mellem lægemidlerne. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af BMSL-behandlingsnaive patienter, der opnår systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling ved uge 52, er på -7,1 procentpoint [-23,5; 30,8]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling ved uge 52 sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidenskvalitet).

### *Mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling, uge 52 (vigtig)*

Mukosal heling er defineret ved en endoskopisk subscore  $\leq 1$  (subscoren indgår i den samlede Mayo-score). Subscoren afspejler inflammationens sværhedsgrad i slimhinden, og scoren går fra 0-3, hvor en højere score indikerer mere udtalt inflammation i slimhinden [21].

Fagudvalget finder, at mukosal heling i uge 52 er et vigtigt effektmål, da langtidseffekten af behandlingen er betydningsfuld. Fagudvalget vurderer, at hvis 10 procent flere opnår mukosal heling i uge 52 ved behandling med ét eller flere lægemidler i indbyrdes sammenligning, er det klinisk relevant.

Ansøger har anvendt data fra ACT1-studiet med infliximab samt data fra GEMINI-1-studiet med vedolizumab i en indirekte sammenligning ved brug af Buchers metode mellem ustekinumab og hhv. infliximab og vedolizumab. Data for ACT2-studiet er ikke medtaget i analysen, da der er stor forskel i opfølgningstiden.

Fagudvalget har ét forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Som ved effektmålene ”Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8” og ”Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52”, er der i forskel i måden, hvorpå den endoskopiske vurdering er foretaget (lokalt/centralt) i de inkluderede studier. Fagudvalget bemærker, at det er opgjort forskelligt, men vurderer, at effektmålet kan anvendes i vurderingen.

### Ustekinumab sammenlignet med infliximab

I tabel 8 er angivet, hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede mukosal heling, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 i UNIFI-studiet og ACT1-studiet.

**Tabel 8.**

	ACT1 - infliximab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	22/121	18,2 % [11,8; 26,2]	30/87	34,5 % [24,6; 45,4]
Lægemiddel	55/121	45,5 % [36,4; 54,8]	57/102	55,9 % [45,7; 65,7]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt ved RR) mellem ustekinumab og infliximab er på 0,65 [0,38; 1,12]. Det relative effekttestimat er til fordel for infliximab, men pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af bio-naive patienter, der opnår mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling ved uge 52 er -16 procentpoint [-28,4; 5,3]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling ved uge 52 sammenlignet med infliximab (meget lav evidens kvalitet).

### Ustekinumab sammenlignet med vedolizumab

I tabel 9 er angivet hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede mukosal heling, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 i UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

**Tabel 9.**

	GEMINI-1 - vedolizumab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	19/79	24,1 % [15,1; 35,0]	30/87	34,5 % [24,6; 45,4]
Lægemiddel	43/72	59,7 % [47,5; 71,1]	57/102	55,9 % [45,7; 65,7]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt ved RR) mellem ustekinumab og vedolizumab er 0,68 [0,39; 1,17] til fordel for vedolizumab. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af bio-naive patienter, der opnår mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling ved uge 52, er på -19,2 % [-36,3; 10,4]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling ved uge 52 sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidens kvalitet).

### Bivirkninger (kritisk)

#### Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser

Bivirkninger belyser de negative konsekvenser, patienten kan opleve ved behandling med lægemidler. Fagudvalget ønsker at se på bivirkninger ud fra et kvantitativt mål, alvorlige uønskede hændelser og et kvalitativt mål i form af en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne.

Fagudvalget finder, at andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser, er særligt relevant for vurderingen, da ustekinumab er et nyt lægemiddel med en ny virkningsmekanisme. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er klinisk relevant.

Ansøger har ikke udført indirekte statistiske analyser for effektmålet. Ansøger angiver, at de respektive studiedesigns i de inkluderede studier er meget forskellige, og at en indirekte sammenligning derfor vil være behæftet med betydelig usikkerhed. Fagudvalget accepterer denne antagelse. Fagudvalget har derfor baseret deres vurdering på frekvenserne for alvorlige uønskede hændelser som opgjort i studierne (se tabel 10.)

**Tabel 10: Oversigt over andelen af patienter i behandling med ustekinumab, infliximab eller vedolizumab, som oplever alvorlige uønskede hændelser.**

Lægemiddel Studie og reference	Opføl- ningstid, uger	Intervention	Bionaiive patienter		Bioerfarne patienter		Samlet patientpopulation	
			Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95 % KI]	Andel patienter	Andel patienter, % [95% KI]
Ustekinumab UNIFI [10]	52	Ustekinumab	IA	IA	IA	IA	13/172	7,6 % [4,1; 12,6]
		Placebo	IA	IA	IA	IA	17/175	9,7 % [5,8; 15,1]
Infliximab ACT1 [11]	54	Infliximab	26/121	21,5 % [14,5; 29,99]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	31/121	25,6 % [18,1; 34,4]	IA	IA	IA	IA
Infliximab ACT2 [11]	30	Infliximab	13/121	10,7 % [5,8; 17,7]	IA	IA	IA	IA
		Placebo	24/123	19,5 % [12,9; 27,6]	IA	IA	IA	IA
Vedolizumab GEMINI-1 [13,14]	52	Vedolizumab	28/309	9,1 % [6,1; 12,8]	44/266	16,5 % [12,3; 21,6]	10/122	8,2 % [4,0; 14,6]
		Placebo	12/76	15,8 % [8,4; 26,0]	7/63	11,1 % [4,6; 21,6]	20/126	15,9 % [10,0; 23,4]

IA: ikke angivet; KI: konfidensinterval.

Fagudvalget vurderer samlet set, at hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser for ustekinumab, infliximab og vedolizumab er sammenlignelige.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

For ustekinumab er de hyppigst rapporterede bivirkninger (> 5 %) i de kontrollerede perioder i kliniske studier hos voksne med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa: nasopharyngitis og hovedpine. De fleste bivirkninger blev anset som værende milde og resulterede ikke i behandlingsophør. De mest alvorlige bivirkninger er alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, forsinkede hypersensitivitetsreaktioner og angioødem [8].

For infliximab er de mest almindeligt forekommende bivirkninger rapporteret i kliniske studier: øvre luftvejsinfektioner, der blev registreret hos 25,3 % og 16,5 % af patienter behandlet med hhv. infliximab og placebo [18]. De mest alvorlige bivirkninger forbundet med brugen af TNF-hæmmere, som er blevet

rapporteret for infliximab, inkluderer: hepatitis B virus-reakivering, kongestivt hjertesvigt, alvorlige infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), serumsygdom (forsinkede overfølsomhedsreaktioner), hæmatologiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus/lupus-lignende syndrom, demyeliniserende sygdomme, hepatobiliære bivirkninger, lymfomer, hepatosplenisk T-celle-lymphom, leukæmi, Merkelcellekarcinom, melanom, pædiatrisk malignitet, sarkoidose/sarkoid-lignende reaktion, byld i tarmen eller ved endetarmen (ved Crohns sygdom) og alvorlige infusionsreaktioner, herunder anafylaktisk chok og forsinkede hypersensitivitetsreaktioner [18].

For vedolizumab er de mest almindeligt forekommende bivirkninger: infektioner (f.eks. nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje, bronkitis, influenza og sinusitis) samt hovedpine, kvalme, feber, træthed, hoste og ledsmerter. Der er desuden rapporteret infusionsrelaterede reaktion (symptomerne var dyspnø, bronkospasme, urticaria, blussen, udslæt samt forhøjet blodtryk og hjertefrekvens) [19].

Da der ikke er udført analyser for alvorlige uønskede hændelser grundet forskelle i studiedesigns, lægges de opgjorte frekvenser af alvorlige uønskede hændelser i studierne til grund for vurderingen af ustekinumab, sammenholdt med den kvalitative gennemgang af bivirkninger.

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

#### *Samlet vurdering for effektmålet*

Samlet set vurderer fagudvalget, at ustekinumab er sammenlignelig med infliximab og vedolizumab vedr. bivirkninger.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Til at måle livskvalitet blandt patienter med inflammatoriske tarmsygdomme anvendes Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Spørgeskemaet består af 32 spørgsmål fordelt på fire dimensioner: afføringssymptomer, emotionel sundhed, systemiske symptomer og social funktion. Skalaen går fra 32 til 224, hvor en højere værdi indikerer bedre livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, som opnår en samlet score på minimum 170, er klinisk relevant.

Fagudvalget ønsker også data for gennemsnitlig ændring fra baseline og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ændring på  $\geq 16$  point.

#### **Livskvalitet, andel patienter, der opnår IBDQ score $\geq 170$ . Klinisk spørgsmål 1 (bionaive patienter)**

Der er ikke publiceret relevante data for hverken ustekinumab, infliximab eller vedolizumab, som kan anvendes i besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

#### **Livskvalitet, forskel i ændring fra baseline på IBDQ. Klinisk spørgsmål 1 (bionaive patienter)**

Fagudvalget har visse forbehold for analyserne af dette effektmål:

Livskvalitetsdata for ustekinumab:

- Data vedr. total IBDQ-score er kun publiceret for en patientpopulation bestående af bio-naive og bio-erfarne patienter ved uge 8.

Livskvalitetsdata for infliximab:

- Data vedr. total IBDQ-score er kun publiceret for bio-naive patienter og er opgjort efter 8 ugers opfølgningstid.
- Data vedr. total IBDQ-score for uge 54 er aflæst fra en graf og medtages derfor ikke i vurderingen.

Livskvalitetsdata for vedolizumab:

- Data vedr. total IBDQ-score er publiceret for en population bestående af bio-naive og bio-erfarne patienter efter 52 ugers opfølgningstid.
- På grund af forskelle i opfølgningstid for studier af ustekinumab og vedolizumab er der ikke foretaget en indirekte sammenlignende analyse for dette effektmål. Vurderingen vil derimod blive baseret på en narrativ fremstilling.

Ud fra de manglende sammenlignelige data vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at foretage en kvalificeret vurdering af eventuelle forskelle i effekt på livskvalitet mellem ustekinumab og hhv. infliximab og vedolizumab.

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for BMSL-behandlingsnaive patienter er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Vurderingen af risiko for bias for de enkelte studier og evidensprofilerne kan ses i bilag 1. Indledningsvist blev lægemidlernes direkte sammenligning mod placebo vurderet. Der er udarbejdet separate evidensprofiler herfor (bilag 1). Der er for alle effektmål efterfølgende nedgraderet for ”indirectness”, da alle sammenligninger mellem ustekinumab og henholdsvis infliximab og vedolizumab er indirekte. Evidensens kvalitet er ikke vurderet for effektmålet ”bivirkninger”, da der grundet forskelle i studiedesigns ikke er udført en sammenlignende analyse af alvorlige uønskede hændelser.

Evidensens kvalitet er desuden nedgraderet på baggrund af følgende GRADE-domæner for de enkelte sammenligninger:

#### *Ustekinumab*

Evidensens kvalitet for ustekinumab sammenlignet med placebo er vurderet som værende lav.

- For effektmålene ”systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling” og ”mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling” er der nedgraderet for ”*risk of bias*”, da risiko for bias er vurderet som værende høj grundet selektion af patienter, der efter uge 8 randomiseres til vedligeholdelsesbehandling.
- For effektmålet ”livskvalitet” er der nedgraderet for ”*indirectness*”, da data i studiet er opgjort for den samlede population og ikke opdelt i BMSL-behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter. For samtlige effektmål er der nedgraderet for ”*inconsistency*”, da kun ét studie rapporterer relevante data. Det er derfor usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten, samt der er usikkerhed omkring effekttestimatet.



### *Infliximab*

Evidensens kvalitet for infliximab sammenlignet med placebo er vurderet som værende moderat.

- Der er nedgraderet for ”*inconcistency*”, da kun ét studie rapporterer data for den relevante opfølgningstid og er medtaget i analysen. Det er derfor usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten, samt der er usikkerhed omkring effekttestimatet.

### *Vedolizumab*

Evidensens kvalitet for vedolizumab sammenlignet med placebo er vurderet som værende meget lav.

- Der er nedgraderet for ”*risiko for bias*” for effektmålene ”systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling”, ”mukosal healing efter vedligeholdelsesbehandling” og livskvalitet, da risiko for bias er vurderet værende høj grundet selektion af patienter samt inklusion af patienter, som har indgået i open-label-studiet, der efter uge 6 randomiseres til vedligeholdelsesbehandling.
- For samtlige effektmål er der nedgraderet for ”*inconcistency*”, da kun ét studie rapporterer relevante data. Det er derfor usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten, samt der er usikkerhed omkring effekttestimatet.
- Der er nedgraderet for ”*indirectness*” for effektmålet ”klinisk remission efter induktionsbehandling” og ”livskvalitet”. For ”klinisk remission efter induktionsbehandling” skyldes nedgraderingen, at opfølgningstiden i GEMINI-studiet er 6 uger og ikke 8 uger som efterspurgt i protokollen. For effektmålet ”livskvalitet” er der nedgraderet for ”*indirectness*”, da data i studiet er opgjort for den samlede population og ikke opdelt i BMSL-behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter.
- Der er nedgraderet for ”*imprecision*” på effektmålet ”systemisk steroidfri remission”, da konfidensintervallet for den relative værdi inkluderer 1 og dermed krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.

## 9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af ustekinumab sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab til behandling af voksne BMSL (biologiske og/eller målrettede syntetiske lægemiddel)-behandlingserfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa?*

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab ikke kan kategoriseres. Fagudvalget finder, at datagrundlaget for vurderingen er forbundet med stor usikkerhed. Værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab kan ikke vurderes.

I tabel 11 fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Derudover fremgår både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.



**Tabel 11: Kategorier og resultater for vurdering af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab (BMSL-behandlingserfarne patienter)**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Absolutte forskelle mellem ustekinumab og komparatorer		Relative forskelle (RR) mellem ustekinumab og komparatorer		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8	Andel patienter med total Mayo-score $\leq 2$ , ingen subscore $> 1$ og rektal blødning score = 0 (10 procentpoint)	Kritisk	22,7 procentpoint [-5,8; 251,6]	Kan ikke kategoriseres $\square$	3,31 [0,41; 26,67]	Kan ikke kategoriseres $\square$	Kan ikke kategoriseres $\square$
Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52	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 procentpoint)	Kritisk	-16,8 procentpoint [-22,4; 30,1]	Kan ikke kategoriseres $\square$	0,27 [0,03; 2,30]	Kan ikke kategoriseres $\square$	Kan ikke kategoriseres $\square$
Mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling, uge 52	Andel patienter med endoskopisk subscore $\leq 1$ (10 procentpoint)	Vigtig	-33 procentpoint [-39,4; -10,1]	Negativ værdi	0,21 [0,06; 0,76]	Negativ værdi	Negativ værdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en alvorlig uønsket hændelse <sup>#</sup> (5 procentpoint)	Kritisk	UST: 7,6 %; PBO: 9,7 % VED: 8,2 %; PBO: 15,9 %	Kan ikke kategoriseres $\square$	Beregning ikke mulig	Kan ikke kategoriseres $\square$	Kan ikke kategoriseres $\square$
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil. Se afsnit 9.1.2		Beregning ikke relevant	Kan ikke kategoriseres $\square$	Beregning ikke relevant	Kan ikke kategoriseres $\square$	
Livskvalitet	Andel patienter, der opnår score $\geq 170$ på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (10 procentpoint)	Vigtig	Data ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres $\square$	Data ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres $\square$	Kan ikke kategoriseres $\square$
	Forskel i ændring fra baseline på IBDQ (16 point)		Beregning ikke mulig	Kan ikke kategoriseres $\square$	Beregning ikke mulig	Kan ikke kategoriseres $\square$	
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel; NA = Not applicable; PBO: Placebo; RR: Relativ risiko. UST: Ustekinumab; VED: Vedolizumab.

□ På baggrund af den tilgængelige evidens er det ikke muligt at foretage en kategorisering baseret på resultaterne.

#: Naiv sammenligning. Estimerne stammer fra UNIFI [10] og GEMINI-1 [13]-studierne. Andelen er opgjort i en population bestående af både bio-naive og -erfarne patienter.

\* Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline IBDQ-score for ustekinumab sammenlignet med placebo i en population bestående af både bio-naive og bio-erfarne patienter [16].

\*\* Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline IBDQ-score for vedolizumab sammenlignet med placebo i en population bestående af bio-naive patienter [15].

\*\*\* Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline IBDQ-score for vedolizumab sammenlignet med placebo i en population bestående af både bio-naive og bio-erfarne patienter [15].

### 9.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede ét studie vedr. ustekinumab, som inkluderer BMSL-behandlingserfarne patienter, ingen studier vedr. infliximab og ét studie vedr. vedolizumab. Studiernes design og populationernes karakteristika er beskrevet i afsnit 9.1.1.

#### *Studiedesign*

Studierne, der indgår i analysen af klinisk spørgsmål 2, er beskrevet i afsnit 9.1.1. For ustekinumab omhandler det UNIFI, og for vedolizumab omhandler det GEMINI-1.

#### *Population*

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

### 9.2.2 Resultater og vurdering

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

#### *Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8 (kritisk)*

Der er ikke publiceret data for bio-erfarne patienter i behandling med infliximab, og vurderingen af effektmålet vil derfor kun blive baseret på en sammenligning mellem ustekinumab og vedolizumab.

Ansøger har anvendt Buchers metode til at udarbejde en indirekte sammenligning mellem ustekinumab og vedolizumab. Der er i sammenligningen anvendt data for hhv. UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

Som fremhævet ved vurderingen af effektmålet ”Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8” i klinisk spørgsmål 1 er der forskellige årsager til, at fagudvalget har forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Ingen af de inkluderede studier for ustekinumab og vedolizumab [10,13] definerer klinisk remission som efterspurgt i protokollen. Fagudvalget bemærker denne forskel i definitionen, men finder, at effektmålet kan anvendes i sammenligningen, idet studierne er sammenlignelige.
- Effektmålet er i GEMINI 1-studiet opgjort efter 6 uger og ikke efter 8 uger som efterspurgt i protokollen. Den kortere opfølgningstid kan medføre, at andelen af patienter, som oplever klinisk remission ved behandling med vedolizumab, er lavere end ved behandling med ustekinumab.
- Der er forskel i måden, hvorpå den endoskopiske vurdering (lokal/central) er foretaget i de inkluderede studier. Fagudvalget bemærker denne forskel, men vurderer, at effektmålet kan anvendes i vurderingen.

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

### Ustekinumab sammenlignet med vedolizumab

I tabel 12 er angivet, hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8 i UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

**Tabel 12.**

	GEMINI-1 - vedolizumab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	2/63	3,2 % [0,4; 11,0]	2/161	1,2 % [0,2; 4,4]
Lægemiddel	8/82	9,8 % [4,3; 18,3]	21/166	12,7 % [8,0; 18,7]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt ved RR) mellem ustekinumab og vedolizumab på 3,31 [0,41; 26,67] er til fordel for ustekinumab, men der ses ingen statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af bio-erfarne patienter, der opnår klinisk remission ved uge 8 er 22,7 procentpoint [-5,8; 251,6]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. klinisk remission ved uge 8 sammenlignet med vedolizumab (lav evidenskvalitet).

### Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 (kritisk)

Der er ikke publiceret data for bioerfarne patienter i behandling med infliximab, og vurderingen af effektmålet vil derfor kun blive baseret på en sammenligning mellem ustekinumab og vedolizumab.

Ansøger har anvendt Buchers metode til at udarbejde en indirekte sammenligning mellem ustekinumab og vedolizumab. Der er i sammenligningen anvendt data for hhv. UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

Fagudvalget har et forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Som ved effektmålet "Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8", er der i forskel i måden, hvorpå den endoskopiske vurdering er foretaget (lokal/central) i de inkluderede studier. Fagudvalget bemærker denne forskel, men vurderer, at effektmålet kan anvendes i vurderingen.

### Ustekinumab sammenlignet med vedolizumab

I tabel 13 er angivet, hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 i UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

**Tabel 13.**

	GEMINI-1 - vedolizumab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	1/23	4,3 % [0,1; 21,9]	14/88	15,9 % [9,0; 25,2]
Lægemiddel	6/26	23,1 % [9,0; 43,6]	16/70	22,9 % [13,7; 34,4]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter, som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt ved RR) mellem ustekinumab 90 mg SC og vedolizumab 300 mg IV er 0,27 [0,03;2,30]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den absolutte forskel i andelen af bio-erfarne patienter, der opnår systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling ved uge 52, er på -16,8 procentpoint [-22,4; 30,1]. Pga. det brede konfidensinterval kan værdien af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau kan værdien af ustekinumab **ikke kategoriseres** vedr. systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling ved uge 52 sammenlignet med vedolizumab (meget lav evidens kvalitet).

### *Mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling, uge 52 (vigtig)*

Der er ikke publiceret data for bioerfarne patienter i behandling med infliximab, og vurderingen af effektmålet vil derfor kun blive baseret på en sammenligning mellem ustekinumab og vedolizumab.

Ansøger har anvendt Buchers metode til at udarbejde en indirekte sammenligning mellem ustekinumab og vedolizumab. Der er i sammenligningen anvendt data for hhv. UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

Fagudvalget har et forbehold for analyserne af dette effektmål:

- Som ved effektmålene ”Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8” og ”Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52”, er der i forskel i måden, hvorpå den endoskopiske vurdering er foretaget (lokalt/centralt) i de inkluderede studier. Fagudvalget bemærker denne forskel, men vurderer, at effektmålet kan anvendes i vurderingen.

### *Ustekinumab sammenlignet med vedolizumab*

I tabel 14 er angivet hvor mange patienter, samt den procentvise andel, som opnåede mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52 i UNIFI-studiet og GEMINI-1-studiet.

**Tabel 14.**

	GEMINI-1 - vedolizumab		UNIFI - ustekinumab	
	n/N	Procent [95 % KI]	n/N	Procent [95 % KI]
Placebo	3/38	7,9 % [1,7; 21,4]	20/88	22,7 % [14,5; 32,9]
Lægemedel	18/43	41,9 % [27,0; 57,9]	18/70	25,7 % [16,0; 37,6]

KI: Konfidensinterval; n: antal patienter, som opnår hændelse; N: Totale antal patienter.

Den relative forskel (målt ved RR) mellem ustekinumab og vedolizumab på 0,21 [0,06; 0,76] er til fordel for vedolizumab, og forskellen er statistisk signifikant. Baseret på den relative effektforskel har ustekinumab foreløbigt en **negativ værdi** sammenlignet med vedolizumab vedr. mukosal heling ved uge 52.

Den absolutte forskel i andelen af bio-erfarne patienter, der opnår mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling ved uge 52, er på -33 procentpoint [-39,4;-10,1]. Forskellen mellem lægemidlerne overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel og er til fordel for vedolizumab. Baseret på den absolutte forskel har ustekinumab foreløbigt en **negativ værdi** sammenlignet med vedolizumab.

På aggregeret niveau har ustekinumab en **negativ værdi** sammenlignet med vedolizumab vedr. mukosal heling ved uge 52 (meget lav evidens kvalitet).

### *Bivirkninger (kritisk)*

Se afsnit 9.1.2., da BMSL-behandlingsnaive og -erfarne patienter vurderes samlet for dette effektmål.

### *Livskvalitet (vigtig)*

Se afsnit 9.1.2., da BMSL-behandlingsnaive og -erfarne patienter vurderes samlet for dette effektmål.

## 9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for BMSL-behandlingserfarne patienter er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet og risiko for bias kan ses i bilag 1. Indledningsvist blev lægemidternes direkte sammenligning mod placebo vurderet. Der er udarbejdet separate evidensprofiler herfor. Der er for alle effektmål efterfølgende nedgraderet for ”indirectness”, da alle sammenligninger mellem ustekinumab og vedolizumab er indirekte. Evidensens kvalitet er ikke vurderet for effektmålet ”bivirkninger”, da der grundet forskelle i studiedesigns ikke er udført en sammenlignende analyse af alvorlige uønskede hændelser mellem ustekinumab og vedolizumab.

Evidensens kvalitet er desuden nedgraderet på baggrund af følgende GRADE-domæner for de enkelte sammenligninger:

### *Ustekinumab*

Evidensens kvalitet for ustekinumab sammenlignet med placebo er vurderet som værende lav.

- For samtlige effektmål er der nedgraderet for ”*inconsistency*”, da kun ét studie rapporterer relevante data. Det er derfor usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten, samt der er usikkerhed omkring effekttestimatet.
- For effektmålene ”systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling” og ”mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling” er der nedgraderet for ”*risk of bias*”, da risiko for bias er vurderet som værende høj grundet selektion af patienter, der efter uge 8 randomiseres til vedligeholdelsesbehandling.
- Der er nedgraderet for ”*imprecision*” på effektmålene ”systemisk steroidfri remission” og ”mukosal heling”, da konfidensintervallet for den relative værdi inkluderer 1 og dermed krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.
- For effektmålet ”livskvalitet” er der nedgraderet for ”*indirectness*”, da data i studiet er opgjort for den samlede population og ikke opdelt i BMSL-behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter.

### *Vedolizumab*

Evidensens kvalitet for vedolizumab sammenlignet med placebo er vurderet som værende meget lav.

- For samtlige effektmål er der nedgraderet for ”*inconsistency*”, da kun ét studie rapporterer relevante data. Det er derfor usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten, samt der er usikkerhed omkring effekttestimatet.
- Der er nedgraderet for ”*indirectness*” for effektmålet ”klinisk remission efter induktionsbehandling” og ”livskvalitet”. For ”klinisk remission efter induktionsbehandling” skyldes nedgraderingen, at opfølgningstiden i GEMINI-studiet er 6 uger og ikke 8 uger, som efterspurgt i protokollen. For effektmålet ”livskvalitet” skyldes nedgraderingen, at data i studiet er opgjort for den samlede population og ikke opdelt i BMSL-behandlingsnaive og -behandlingserfarne patienter.

- Der er nedgraderet for ”*risk of bias*” for effektmålene ”systemisk steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling” og ”mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling”, da risiko for bias er vurderet værende høj grundet selektion af patienter samt inklusion af patienter, som har indgået i open-label-studiet, der efter uge 6 randomiseres til vedligeholdelsesbehandling.
- Der er nedgraderet for ”*imprecision*” på effektmålene ”klinisk remission efter induktionsbehandling” og ”systemisk steroidfri remission”, da konfidensintervallerne for den relative værdi inkluderer 1 og dermed krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.

## 10 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

For BMSL-naive patienter finder fagudvalget, at den samlede værdi af ustekinumab sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab ikke kan kategoriseres. Fagudvalget bemærker, at ustekinumab har en tendens til at udvise ringere effekt på klinisk remission ved uge 8, systemisk steroidfri remission ved uge 52 og mukosal heling vurderet ved uge 52. Ingen af disse forskelle var statistisk signifikante. Da der ikke er påvist forskelle mellem ustekinumab og komparatorerne, vurderer fagudvalget samlet set, at ustekinumab har en sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil med infliximab og vedolizumab.

For BMSL-erfarne patienter finder fagudvalget, at den samlede værdi af ustekinumab sammenlignet med vedolizumab ikke kan kategoriseres. Fagudvalget lægger vægt på, at der for de kritiske effektmål, klinisk remission ved uge 8 og steroidfri remission ved uge 52 er stor usikkerhed omkring estimatet af effekten. Samtidig vurderer fagudvalget, at sikkerhedsprofilen mellem ustekinumab og vedolizumab er sammenlignelig. For det vigtige effektmål mukosal heling ved 52-uger er ustekinumab statistisk signifikant dårligere sammenlignet med vedolizumab. Datagrundlaget for dette effektmål er dog baseret på få hændelser. Samlet set vægter fagudvalget usikkerheden omkring effekten af ustekinumab og finder derfor ikke, at der på baggrund af nuværende data er en påviselig forskel mellem ustekinumab og vedolizumab. Værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab kan ikke vurderes.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at:

- Værdien af ustekinumab til BMSL-behandlingsnaive patienter med moderat til svær colitis ulcerosa sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer dog, at ustekinumab samlet set har en sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil med infliximab og vedolizumab.
- Værdien af ustekinumab til BMSL-behandlingserfarne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa sammenlignet med vedolizumab **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget finder, at datagrundlaget for vurderingen er forbundet med stor usikkerhed. Værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab kan ikke vurderes.

## 11 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af ustekinumab til BMSL-behandlingsnaive patienter med moderat til svær colitis ulcerosa sammenlignet med hhv. infliximab og vedolizumab ikke kan kategoriseres. Rådet vurderer dog, at ustekinumab samlet set har en sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil med infliximab og vedolizumab.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af ustekinumab til BMSL-behandlingserfarne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa sammenlignet med vedolizumab ikke kan kategoriseres. Rådet finder, at datagrundlaget for vurderingen er forbundet med stor usikkerhed. Værdien af ustekinumab sammenlignet med infliximab kan ikke vurderes.

## 12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning vedrørende dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, inklusive behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Fagudvalget vurderer, at ustekinumab kan ligestilles med nuværende førstelinjebehandlinger (infliximab, vedolizumab og golimumab) til patienter, som ikke tidligere har været behandlet med et biologisk eller målrettet syntetisk lægemiddel (BMSL-behandlingsnaive patienter). Fagudvalget vurderer, at ustekinumab på foreliggende datagrundlag ikke kan indplaceres i behandlingsrækkefølgen til patienter, som tidligere har været i behandling med et BMSL (BMSL-behandlingserfarne patienter).

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en behandlingsvejledning for colitis ulcerosa i 2020. Her vil fagudvalget vurdere lægemidler med indikationen moderat til svær colitis ulcerosa.



## 13 Referencer

1. Lophaven SN, Lyng E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):961–72.
2. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–70.
4. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn’s disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):300–5.
5. Mertz B, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Ascanius B, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995–2011) and Crohn’s disease (1995–2012) — Based on nationwide Danish registry data. *J Crohn’s Colitis.* 2014;(May):1274–80.
6. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-lassen I, et al. Guideline biologisk behandling. 2013;1–13.
7. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2016.
8. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Stelara: EPAR - Product Information. 2019.
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.
10. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O’Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201–14.
11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462–76.
12. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):794–802.
13. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699–710.
14. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:229–39.
15. Feagan BG, Patel H, Colombel J-F, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):264–75.
16. European Medicines Agency. Stelara: EPAR - Public Assessment Report. 2019.
17. European medicines Agency. Entyvio: EPAR - Public Assessment Report.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Remicade : EPAR - Product

Information. 2018.

19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Entyvio : EPAR - Product Information. 2019.
20. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–86.
21. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9.
22. Gottlieb K, Travis S, Feagan B, Hussain F, Sandborn WJ, Rutgeerts P. Central Reading of Endoscopy Endpoints in Inflammatory Bowel Disease Trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2475–82.

## 14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

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

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

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Mette Hollensted (projektdeltager indtil 29. januar 2020, herefter projekt- og metodeansvarlig) Susanne Thiesen Gren (projekt- og metodeansvarlig t.o.m. 29. januar 2020) Julie Breinholm Svarrer Jakobsen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 16.1 Cochrane Risk of Bias

Ustekinumab [NCT02407236](#) (UNIFI)

(Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, Sands et al., 2019)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	<b>High</b>	Randomization was performed with the use of permuted blocks, with stratification according to status with respect to previous treatment failure with biologic agents (yes or no) and geographic region (eastern Europe, Asia, or rest of world). For the induction therapy, the risk of bias regarding the random sequence generation is judged as unclear, since the block design is not described. For the maintenance therapy, the risk of bias is also judged as high. That is because only patients from the induction part who had a clinical response to ustekinumab at week 8 of the induction therapy, were randomly assigned in this part. Also, patients who did not have a response to intravenous placebo and who then received an induction dose of intravenous ustekinumab (6 mg per kilogram) at week 8 and had a response at week 16 entered the maintenance trail. Those, that were receiving placebo and had a clinical response to placebo, continued with that.
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	Central randomisation for treatment allocation was implemented in the induction study. A computer-generated randomization schedule was prepared for this study under the supervision of the sponsor or delegate. At each call to the interactive web response system (IWRS) for a treatment assignment, the IWRS assigned a treatment code that dictated the treatment assignment and matching study agent kit for each subject (stated in the EPAR for ustekinumab). No description of the method used to guarantee allocation concealment in the maintenance study. Risk of bias is judged as unclear.
Deviations from intended interventions	<b>Low</b>	No concerns.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Blinding was maintained (for both the induction and maintenance studies) for investigative sites, site monitors, and subjects participating in this protocol until the Week 44 analyses were completed. Because subjects in this study were assigned to different dosing frequencies, all subjects received study agent (ie, ustekinumab or placebo) at all scheduled study agent administration visits to maintain the blind. Risk of bias is judged as low
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Blinding was maintained (for both the induction and maintenance studies) for investigative sites, site monitors, and subjects participating in this protocol until the Week 44 analyses were completed.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.

Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	For subjects with missing data the last observation was carried forward for continuous endpoints. An exception to this was with the Mayo and partial Mayo scores, where the last available Mayo subscores were carried forward. For dichotomous endpoints, subjects with missing data were considered not to have achieved the respective endpoints. Treatment failure rules overrode missing data rules. This meant that if a subject had an event of treatment failure, baseline values were assigned from the point of treatment failure onward for continuous endpoints, and subjects were not considered to have achieved the respective endpoints for dichotomous endpoints, regardless of whether the data were observed or missing.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	All predefined study outcomes were reported and therefore nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>High</b>	The overall risk of bias is judged to be high. This is primarily due to selection of patients that are randomized in the maintenance phase and the non-randomized patients.

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

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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>High</b>	For the induction therapy, the risk of bias regarding the random sequence generation is judged as low..  For the maintenance therapy, the risk of bias is also judged as high. That is because only patients from the induction part who had a clinical response to vedolizumab at week 6 of the induction therapy, were randomly assigned in this part. Those, that did not have a response, continued receiving vedolizumab 300 mg; and those, that were receiving placebo before, continued with that. Moreover, patients from an open-label cohort receiving induction dose of ustekinumab was enrolled in the randomization for the maintenance study.
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	Randomization was performed centrally with the use of computer-generated randomization schedules. However, the risk of bias is judged as moderate as some of the patients were treated open-label.
Deviations from intended interventions	<b>High</b>	In 15/211 medical centers was enrollment discontinued due to various reasons, e.g. “inadequate source documentation” or “concerns about protocol compliance potentially impacting patient safety” (13 of them in India), even though at several sites was “personnel extensively retrained and demonstrated an ability to comply with all procedures”. Therefore, the risk of bias is judged as high.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are only provided in the maintenance part, and only for a group of patients by

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

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

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

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

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

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

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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive intravenous infusions of infliximab at a dose of 5 mg or 10 mg / kg body weight or placebo at weeks 0, 2, and 6 and then every eight weeks through week 22. Patients were followed through week 30. The risk of bias is considered low.
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	The study used central randomization with a dynamic treatment allocation stratified according to the investigational site and whether patients had



		ulcerative colitis that was refractory to corticosteroid therapy. The details of blinding are not provided, and therefore the risk of bias is unclear.
Deviations from intended interventions	<b>Low</b>	No concerns.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	<b>Unclear</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	<b>Unclear</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Unclear</b>	<p>The efficacy and safety populations consist of all 364 patients who underwent randomization, all of whom received at least one dose of study medication.</p> <p>However, patients who took prohibited medication because of lack of efficacy or loss of response to the study medication, who discontinued the study medication because of lack of efficacy, or who underwent a colectomy or ostomy were not considered to have had a clinical response, to be in clinical remission, or to have had mucosal healing from the time of the event onward, regardless of their Mayo score. In addition, patients with insufficient data for the assessment of a response were not considered to have had a clinical response, to be in clinical remission, or to have had mucosal healing at that visit.</p> <p>Moreover, according to the article, 29% of the patients discontinued study infusions, and 27% did not complete the study.</p> <p>Due to all these reasons, the risk of bias is judged as unclear.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Unclear</b>	Overall risk of bias is judged unclear. This is primarily due to the unclear details of the blinding, which could have caused biased concealment of allocation and subsequently performance and detection bias; and due to the unclear risk of attrition bias, caused by a proportion of patients not considered in analyses.


## 16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

### Klinisk spørgsmål 1/BMSL-behandlingsnaive patienter


#### Ustekinumab sammenlignet med placebo

Certainty assessment							N <sup>o</sup> of patients		Effect		Certainty	Importance
N <sup>o</sup> of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ustekinumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		


#### Klinisk remission, efter induktionsbehandling (follow up: mean 8 weeks)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	29/156 (18.6%)	15/158 (9.5%)	<b>RR 1.96</b> (1.09 to 3.51)	<b>91 more per 1.000</b> (from 9 more to 238 more)	 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	---	----------


#### Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 44 weeks)

1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	49/102 (48.0%)	27/87 (31.0%)	<b>RR 1.55</b> (1.07 to 2.25)	<b>171 more per 1.000</b> (from 22 more to 388 more)	 LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	--	----------

#### Mukosal heling, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 44 weeks)

1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	57/102 (55.9%)	30/87 (34.5%)	<b>RR 1.62</b> (1.16 to 2.27)	<b>214 more per 1.000</b> (from 55 more to 438 more)	 LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	---	-----------

#### Livskvalitet, IBDQ (follow up: mean 8 weeks; Scale from: 32 to 224)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	Absolut effektforskel (gennemsnitlig ændring fra baseline) 18,9 [13,99;23,81]		 LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--	--	--	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

#### Forklaring:

- Kun ét studie indgår i vurderingen af dette effektmål.
- Risiko for bias er vurderet høj primært pga. selektion af randomiserede patienter, som indgår i studiet for vedligeholdelsesbehandling.
- Der er ikke publiceret særskilte data for BMSL-behandlingsnaive og -erfarne patienter. Vurderingen af dette effektmål er foretaget for den samlede population.

**Infliximab sammenlignet med placebo**

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	infliximab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**Klinisk remission, efter induktionsbehandling (follow up: mean 8 weeks)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	88/242 (36.4%)	25/244 (10.2%)	<b>RR 3.732</b> (1.676 to 8.311)	<b>280 more per 1.000</b> (from 69 more to 749 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	-------------------------------------	---	--------------	----------

**Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 54 weeks)**

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18/70 (25.7%)	7/79 (8.9%)	<b>RR 2.90</b> (1.29 to 6.53)	<b>168 more per 1.000</b> (from 26 more to 490 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	-------------	----------------------------------	---	------------------	----------

**Mukosal healing, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 54 weeks)**

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	55/121 (45.5%)	22/121 (18.2%)	<b>RR 2.50</b> (1.63 to 3.83)	<b>273 more per 1.000</b> (from 115 more to 515 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

**Livskvalitet, IBDQ (follow up: mean 8 weeks; Scale from: 32 to 224)**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			-	<b>0</b> (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	---	----------------------	--------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.


**Forklaring:**

a. Kun ét studie indgår i vurderingen af dette effektmål.


**Vedolizumab sammenlignet med placebo**

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		


**Klinisk remission, efter induktionsbehandling (follow up: mean 6 weeks)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	30/130 (23.1%)	5/76 (6.6%)	<b>RR 3.51</b> (1.42 to 8.66)	<b>165 more per 1.000</b> (from 28 more to 504 more)	 LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	----------------	-------------	----------------------------------	---	--	----------


**Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 46 weeks)**

1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	14/39 (35.9%)	8/43 (18.6%)	<b>RR 1.93</b> (0.91 to 4.10)	<b>173 more per 1.000</b> (from 17 fewer to 577 more)	 VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	---	----------

**Mukosal heling, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 46 weeks)**

1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	43/72 (59.7%)	19/79 (24.1%)	<b>RR 2.39</b> (1.55 to 3.68)	<b>334 more per 1.000</b> (from 132 more to 645 more)	 LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	--	-----------

**Livskvalitet (follow up: mean 46 weeks; Scale from: 32 to 224)**

1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	none			-	<b>0</b> (0 to 0)	 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--	--	---	----------------------	---	-----------

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


**Forklaring:**

- Kun ét studie indgår i vurderingen af dette effektmål.
- GEMINI-studiet havde kun 6 ugers opfølgningstid. Der var bedt om 8 ugers opfølgning i induktionsperioden.
- Risiko for bias er vurderet høj primært pga. selektion af randomiserede patienter, som indgår i studiet for vedligeholdelsesbehandling, samt at patienter, der indgik i open-label studiet i induktionsperioden, indgår i vedligeholdelsesstudiet.
- Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.
- Der er ikke publiceret særskilte data for BMSL-behandlingsnaive og -erfarne patienter. Vurdering af dette effektmål er foretaget for den samlede population.


*Klinisk spørgsmål 2/BMSL-behandlingserfarne patienter*
**Ustekinumab sammenlignet med placebo**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ustekinumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		


**Klinisk remission, efter induktionsbehandling (follow up: mean 8 weeks)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	21/166 (12.7%)	2/161 (1.2%)	<b>RR 10.18</b> (2.43 to 42.73)	<b>114 more per 1.000</b> (from 18 more to 518 more)	 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	--------------	------------------------------------	---	---	----------


**Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 44 weeks)**

1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	16/70 (22.9%)	14/88 (15.9%)	<b>RR 1.44</b> (0.75 to 2.74)	<b>70 more per 1.000</b> (from 40 fewer to 277 more)	 VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	---	----------

**Mukosal healing, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 44 weeks)**

1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	18/70 (25.7%)	20/88 (22.7%)	<b>RR 1.13</b> (0.65 to 1.97)	<b>30 more per 1.000</b> (from 80 fewer to 220 more)	 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	---	-----------

**Livskvalitet, IBDQ (follow up: mean 8 weeks; Scale from: 32 to 224)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>d</sup>	not serious	none	Absolut effektforskel (gennemsnitlig ændring fra baseline) 18,9 [13,99;23,81]		 LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--	--	--	-----------

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

**Forklaring:**

- Kun ét studie indgår i vurderingen af dette effektmål.
- Risiko for bias er vurderet høj primært pga. selektion af randomiserede patienter, som indgår i studiet for vedligeholdelsesbehandling.
- Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.
- Der er ikke publiceret særskilte data for BMSL-behandlingsnaive og -erfarne patienter. Vurderingen af dette effektmål er foretaget for den samlede population.

**Vedolizumab sammenlignet med placebo**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vedolizumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**Klinisk remission, efter induktionsbehandling (follow up: mean 6 weeks)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	8/82 (9.8%)	2/63 (3.2%)	<b>RR 3.07</b> (0.68 to 13.97)	<b>66 more per 1.000</b> (from 10 fewer to 412 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	-------------	-------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

**Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 46 weeks)**

1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	6/26 (23.1%)	1/23 (4.3%)	<b>RR 5.31</b> (0.69 to 40.87)	<b>187 more per 1.000</b> (from 13 fewer to 1.000 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	-------------	-----------------------------------	--	------------------	----------

**Mukosal heling, efter vedligeholdelsesbehandling (follow up: mean 46 weeks)**

1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	18/43 (41.9%)	3/38 (7.9%)	<b>RR 5.30</b> (1.69 to 16.61)	<b>339 more per 1.000</b> (from 54 more to 1.000 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	---------------	-------------	-----------------------------------	---	-------------	-----------

**Livskvalitet (follow up: mean 46 weeks; Scale from: 32 to 224)**

1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none			-	<b>0</b> (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--	--	---	----------------------	------------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

**Forklaring:**

- Kun ét studie indgår i vurderingen af dette effektmål.
- GEMINI-studiet havde kun 6 ugers opfølgningstid. Der var i protokollen bedt om 8 ugers opfølgning i induktionsperioden.
- Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1.
- Risiko for bias er vurderet høj primært pga. selektion af randomiserede patienter, som indgår i studiet for vedligeholdelsesbehandling, samt at patienter, der indgik i open-label studiet i induktionsperioden, indgår i vedligeholdelsesstudiet
- Der er ikke publiceret særskilte data for BMSL-behandlingsnaive og -erfarne patienter. Vurdering af dette effektmål er foretaget for den samlede population.