

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

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

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

Medicinrådets behandlingsvejledning og en evt. omkostningsanalyse kan danne baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

Rådet kan beslutte, at en behandlingsvejledning skal behandles på ny, hvis der fremkommer nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold. Det kan f.eks. dreje sig om nye lægemidler til indikationen eller nye oplysninger om sikkerheden af lægemiddelbehandlingen. En ændring kan udmønte sig i, at behandlingsvejledning opdateres med ny information, eller der udgives et tillæg til behandlingsvejledningen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. april 2024
-------------------------	----------------

Ikrafttrædelsesdato	25. april 2024
----------------------------	----------------

Dokumentnummer	193330
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1. Medicinrådets anbefaling vedr. biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa	5
2. Begreber og forkortelser	10
3. Baggrund	11
3.1 Etrasimod	12
4. Metode	12
5. Resultater	13
5.1 Studie- og populationskarakteristik	13
5.1.1 Medicinrådets vurdering af studie og population	17
5.2 Databehandling og analyse	17
5.2.1 Vedr. netværksmetaanalyser	17
5.2.2 Vedr. studiedesigns	18
5.2.3 Vedr. SAE's	18
5.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål	19
5.3.1 BMSL-naive patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk effektmål)	19
5.3.2 BMSL-naive patienter: Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (kritisk effektmål)	25
5.3.3 BMSL-naive patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)	30
5.3.4 BMSL-naive patienter: Livskvalitet (vigtigt effektmål)	33
5.3.5 Bivirkninger hos BMSL-naive og -erfarne patienter som samlet population (vigtigt effektmål)	36
5.3.6 Risiko for bias	39
5.3.7 Fra evidens til anbefaling hos BMSL-naive patienter	39
5.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål	40
5.4.1 BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk effektmål)	40
5.4.2 BMSL-erfarne patienter: Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter (kritisk effektmål)	43
5.4.3 BMSL-erfarne patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)	45
5.4.4 BMSL-erfarne patienter: Livskvalitet	49
5.4.5 Bivirkninger hos BMSL-erfarne og -naive som samlet population	49
5.4.6 Risk of bias	49
5.4.7 Fra evidens til anbefaling BMSL-erfarne patienter	49
5.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler	50



6.	Referencer	51
7.	Sammensætning af fagudvalg	53
8.	Versionslog	54
9.	Bilag 1	55
9.1	Kliniske spørgsmål.....	55
9.2	Cochrane – risiko for bias.....	57
9.3	Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1.....	58
9.4	Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 1	61
9.5	Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2.....	63
9.6	Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 2	65
9.7	Oversigt over bivirkninger for etrasimod.....	68

©Medicinerrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerrådet, 25. april 2024



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

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

Medicinrådet vurderer, at etrasimod skal indplaceres under 'Anvend ikke rutinemæssigt' for BMSL-naive patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Indplacering af etrasimod fremgår af Tabel 1-1 og sker på baggrund af data og kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.



Tabel 1-1. BMSL-naive patienter: Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som opfylder kriterierne for behandling. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge indenfor hver kategori.

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

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

** Lægemidlerne er ligestillede.

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



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

Medicinrådet vurderer, at etrasimod skal indplaceres under 'Overvej' for BMSL-erfarne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Indplacering af etrasimod fremgår af Tabel 1-2 og sker på baggrund af data og kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.



Tabel 1-2. BMSL-erfarne patienter: Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som opfylder kriterierne for behandling. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge indenfor hver kategori.

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

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

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



Øvrige forhold vedr. etrasimod

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

Produktresuméet beskriver særlige advarsler og forsigtighedsregler i forbindelse med hjerterytmeforstyrrelser, blodtryk, leverpåvirkning, infektioner (herunder progressiv multifokal leukoencefalopati) og makulaødem. Produktresuméet berører ligeledes forhold i forbindelse med vedrørende vaccination, forsterskade, cancer, luftveje, posterioort reversibelt encefalopatisyndrom, allergi og interaktion med andre lægemidler.



2. Begreber og forkortelser

BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
BMSL-erfarne:	Patienter, der tidligere har modtaget biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
BMSL-naive:	Patienter, der ikke tidligere har modtaget biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
EBS:	<i>Endoscopy/Bleeding/Stool frequency</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
i.v.:	Intravenøs
IBDQ:	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IL-23:	Interleukin-23
JAK	Janus kinase
JAKi:	Janus kinase inhibitor
MCS:	<i>Mayo Clinic Score</i>
PGA:	<i>Physician's Global Assessment</i>
PICO:	<i>Population Intervention Comparator Outcome</i>
p.o.:	peroral
RBS:	<i>Rectal Bleeding Score</i>
s.c.:	Subkutan
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious adverse event</i>)
SD:	Standardafvigelse
SFS:	<i>Stool Frequency Score</i>



3. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Pfizers ansøgning vedr. vurdering af etrasimod (en sphingosin-1-phosphat (S1P)-receptormodulator, som binder sig til S1P-receptorerne 1, 4 og 5). Medicinrådet har foretaget en direkte indplacering af etrasimod i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa hos patienter med moderat til svær colitis ulcerosa ([Inflammatoriske tarmsygdomme \(colitis ulcerosa\) \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)). Etrasimod sammenlignes med de lægemidler, der indgår i denne behandlingsvejledning. Fire andre lægemidler (filgotinib, mirikizumab, ozanimod og upadacitinib) er også blevet indplaceret i denne behandlingsvejledning, og tillæg vedr. disse lægemidlers placering kan findes på Medicinrådets hjemmeside. De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 1 og 2 i Medicinrådets behandlingsvejledning:

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

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

I Tabel 3-1 ses de effektmål, der er vurderet for at besvare de kliniske spørgsmål.

Tabel 3-1. Liste over effektmål, deres vigtighed, deres måleenhed og deres mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Kritisk	Andel patienter med total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Systemisk steroidfri remission vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Kritisk	Andel patienter, der ikke er i systemisk steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Bivirkninger*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	5 procentpoint
Mukosal heling vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Vigtigt	Andel patienter med endoskopisk subscore ≤ 1	10 procentpoint



Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet*	Vigtigt	Andel patienter, der opnår score \geq 170 på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procentpoint
		Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	16 point

* For disse effekt mål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For yderligere information vedr. sygdommen og PICO henvises til protokollen på Medicinrådets hjemmeside.

3.1 Etrasimod

Etrasimod er en sphingosin-1-phosphat (S1P)-receptormodulator, som binder sig til S1P-receptorerne 1, 4 og 5 (S1P_{1,4,5}). Etrasimod har minimal aktivitet på S1P₃ og ingen aktivitet på S1P₂. Etrasimod blokerer delvist og reversibelt lymfocytternes evne til at forlade lymfeorganerne. Etrasimod har minimal virkning på celler, der er involveret i det medfødte immunrespons.

Etrasimod, med handelsnavnet Velsipity, har indikation til behandling af patienter \geq 16 år med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkelig respons på, mistet respons på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller biologisk behandling. Etrasimod har ikke andre indikationer.

Produktresuméet anbefaler følgende dosering: 2 mg etrasimod peroralt én gang dagligt. Det anbefales, at etrasimod administreres sammen med mad i de første 3 dage.

4. Metode

Pfizer har indsendt dokumentation i form af publicerede data, der anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Medicinrådet har valgt selv at foretage de statistiske analyser, som danner grundlag for sammenligningen mellem etrasimod og komparatorerne. Se desuden afsnit 4.2 (Databehandling og analyse).



5. Resultater

5.1 Studie- og populationskarakteristik

Denne vurdering tager udgangspunkt i den evidens, der er anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning. For studie- og baselinekarakteristik af tidligere studier henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning og til Medicinrådets tillæg vedr. filgotinib, mirikizumab, ozanimod og upadacitinib samt Medicinrådets vurdering af ozanimod. For etrasimod inkluderes de kliniske studier ELEVATE UC 12 og ELEVATE UC 52 (Tabel 5-1). Begge studier er publiceret af Sandborn et al. 2023 [1]. Produktresuméer for etrasimod og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning samt tillæg hertil, er også anvendt.

ELEVATE UC 12 undersøgte effekt og sikkerhed ved 12-ugers behandling med etrasimod 2 mg oralt dagligt sammenlignet med placebo. ELEVATE UC 52 undersøgte effekt og sikkerhed ved 12 og 52-ugers behandling med etrasimod 2 mg oralt dagligt sammenlignet med placebo. Studiernes primære effektmål var klinisk remission ved uge 12 og uge 52.

Tabel 5-1. Oversigt over etrasimod-studier

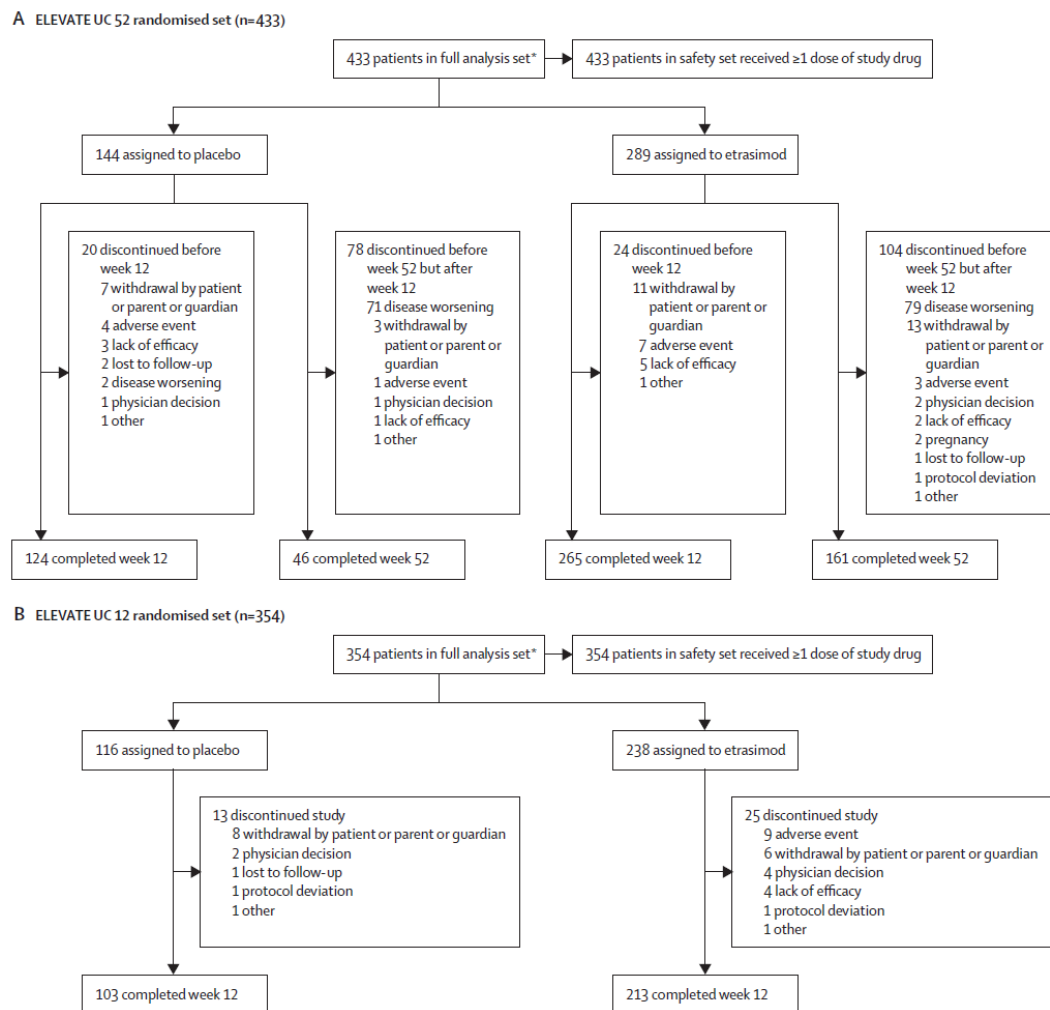
Studienavn, publikation	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendelse
ELEVATE UC 12, Sandborn 2023	Patienter (16-80 år) med moderat til svær colitis ulcerosa	Etrasimod, 2 mg én gang dagligt i 12 uger	Placebo	Klinisk remission (uge 12) Mukosal remission* (uge 12) Livskvalitet (uge 12) Bivirkninger (uge 1-12)	Klinisk spørgsmål 1 og 2
ELEVATE UC 52, Sandborn 2023	Patienter (16-80 år) med moderat til svær colitis ulcerosa	Etrasimod, 2 mg én gang dagligt i 52 uger	Placebo	Klinisk remission (uge 12 og 52) Steroidfri remission (uge 52) Mukosal remission* (uge 52) Livskvalitet (uge 12 og 52) Bivirkninger (uge 13-52)	Klinisk spørgsmål 1 og 2

*Mukosal heling, som defineret i behandlingsvejledning, svarer til 'endoscopic improvement' i ELEVATE UC 12 og ELEVATE UC 52.



I ELEVATE UC 12 blev 238 patienter randomiseret til etrasimod og 116 til placebo, og i ELEVATE UC 52 blev 289 patienter randomiseret til etrasimod og 144 til placebo. I ELEVATE UC 12 gennemførte 89,5 % af patienterne studiet i etrasimod-armen og 88,8 % i placebo-armen (Figur 1). I ELEVATE UC 52 gennemførte 91,7 % af patienterne studiet i etrasimod-armen og 86,1 % i placebo-armen uge 12, og 55,7 % i etrasimod-armen og 31,9 % i placebo-armen gennemførte uge 52 (Figur 1).

Patienter, som udgik af studierne (hyppigste årsag var forværring af sygdommen), blev analyseret som ikke-responder i analyser af binære effektmål. ITT-analyser inkluderede alle patienter.



Figur 1. Flowchart for ELEVATE UC 52 (A) og ELEVATE UC 12 (B) – figur fra supplementet til artiklen af Sandborn et al.



Baselinekarakteristika ses i Tabel 5-2. Studierne havde bl.a. følgende inklusionskriterier (flere ses i supplementet til Sandborn et al. 2023 [1]):

- Patienter i alderen fra 16-80 år.
- Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (bekræftet ved endoskopi med ≥ 10 cm rektal involvering, modificeret Mayo-score (MMS) fra 4-9 (primære effekt analyser blev udført på patienter med MMS 5-9) med centralt aflæst endoskopisk subscore ≥ 2 , rektal blødning (subscore ≥ 1).
- Dokumenteret inadækvat respons, tab af respons eller intolerance over for mindst en godkendt behandling til colitis ulcerosa
- Patienter med isoleret proktitis (< 10 cm rektal involvering) ved baseline, som opfyldte øvrige inklusionskriterier (baseret på en MMS på 4-9 med en centralt aflæst endoskopisk subscore ≥ 2 og rektal blødning subscore ≥ 1) kunne indgå i studiet med begrænsning til 15 % af det samlede antal patienter.
- Samtidig behandling af colitis ulcerosa med stabile doser oral aminosalicylater eller kortikosteroider (prednison [≤ 20 mg/dag], budesonid [≤ 9 mg/dag] eller tilsvarende) var tilladt, forudsat at patienterne modtog en stabil dosis hhv. 2 uger eller 4 uger før forsøgsscreening.

Studierne havde følgende eksklusionskriterier:

- Tidligere behandling med mindst tre biologiske lægemidler eller mindst to biologiske lægemidler plus en janus kinase (JAK)-inhibitor godkendt til behandling af colitis ulcerosa
- En høj risiko for kolektomi inden for de næste 3 måneder (vurderet af investigator)
- Tidligere myokardieinfarkt, slagtilfælde, eller anden grad eller tredje grads atrioventrikulær blok
- Tidligere tilfælde af opportunistiske infektioner eller makulaødem
- Graviditet eller amning.



Tabel 5-2. Baselinekarakteristika i ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12

	ELEVATE UC 52		ELEVATE UC 12	
	Etrasimod (n=289)	Placebo (n=144)	Etrasimod (n=238)	Placebo (n=116)
Alder	41,2 (14.0)	38,9 (14.0)	40,3 (13.5)	40,4 (13.3)
Køn				
Kvinde	137 (47 %)	56 (39 %)	103 (43 %)	43 (37 %)
Race				
Kaukasisk	256 (89 %)	129 (90 %)	176 (74 %)	88 (76 %)
Asiatisk	22 (8 %)	9 (6 %)	47 (20 %)	25 (22 %)
Sort	6 (2 %)	3 (2 %)	2 (1 %)	2 (2 %)
Anden	5 (2 %)	3 (2 %)	13 (5 %)	1 (1 %)
BMI, Kg/m²	25,4 (5.5)	25,3 (5.4)	24,3 (4.8)	25,2 (4.4)
Varighed af UC, år	7.5 (8.0)	5.9 (5.5)	7.3 (6.6)	7.7 (7.3)
Udbredelse af UC				
Isoleret proktitis	22 (8 %)	6 (4 %)	15 (6 %)	12 (10 %)
Venstre-sidig colitis eller proctosigmoiditis	172 (60%)	90 (63 %)	146 (61 %)	63 (54 %)
Pancolitis	93 (32 %)	47 (33 %)	77 (32 %)	41 (35 %)
Missing	2 (1 %)	1 (1 %)	0	0
MMS				
4-6	113 (39 %)	57 (40 %)	109 (46 %)	53 (46 %)
7-9	176 (61 %)	87 (60 %)	129 (54 %)	63 (54 %)
4	15 (5 %)	9 (6 %)	16 (7 %)	4 (3 %)
5-9	274 (95 %)	135 (94 %)	222 (93 %)	112 (97 %)
MMS	6,7 (1,2)	6,7 (1,2)	6,6 (1,2)	6,6 (1,2)
Total Mayo-score	9,0 (1,5)	9,0 (1,4)	8,7 (1,5)	8,8 (1,5)
Endoskopisk subscore=3	163 (56 %)	88 (61 %)	129 (54 %)	60 (52 %)
C-reaktivt protein, mg/L	9,6 (15,5)	10,8 (18,1)	7,5 (12,6)	8,1 (15,7)



	ELEVATE UC 52		ELEVATE UC 12	
	Etrasimod (n=289)	Placebo (n=144)	Etrasimod (n=238)	Placebo (n=116)
Fækal calprotectin, mg/kg	2459.8 (4520.9)	2640.3 (5325.0)	2333.5 (5010.0)	2053.5 (4251.5)
Tidligere behandling				
Kortikosteroider	224 (78 %)	101 (70 %)	177 (74 %)	98 (84 %)
5-ASA	197 (68 %)	95 (66 %)	149 (63 %)	85 (73 %)
Thiopuriner	108 (37 %)	49 (34 %)	89 (37 %)	49 (42 %)
Biologisk eller JAKi	108 (37 %)	55 (38 %)	89 (37 %)	43 (37 %)
TNF α antagonister	60 (21 %)	31 (22 %)	57 (24 %)	29 (25 %)
Anti-integrin anitstoffer	28 (10 %)	19 (13 %)	33 (14 %)	10 (9 %)
Anti-IL-12 eller anti-IL-23	6 (2 %)	1 (1 %)	5 (2 %)	4 (3 %)
JAKi	20 (7 %)	9 (6 %)	15 (6 %)	9 (8 %)
Behandling ved baseline				
Kortikosteroider	96 (33 %)	46 (32 %)	78 (33 %)	38 (33 %)
5-ASA	228 (79 %)	111 (77 %)	201 (84 %)	94 (81 %)

Data er angivet som gennemsnit (standarddeviation) eller n (%). 5-ASA=5-aminosalicylsyre. JAKi=Janus kinase hæmmer. MMS=modifieret Mayo-score. TNF α = Tumor Necrosis Factor α . UC=colitis ulcerosa. IL=interleukin.

5.1.1 Medicinrådets vurdering af studie og population

Relevante baselinekarakteristika er ligeligt fordelt mellem behandlingsarmene. Medicinrådet vurderer, at baselinekarakteristika i studierne stemmer tilstrækkeligt overens med baselinekarakteristika i andre studier af BMSL til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa og med karakteristika af danske patienter. Dog inkluderer etrasimod-studierne patienter med isoleret proktitis (4-10 %), som typisk er ekskluderet i andre studier af BMSL til patienter med moderat til svær colitis ulcerosa. Etrasimod-studierne kunne inkludere patienter ned til 16 år, men kun 3 patienter under 18 år indgik i de kliniske studier.

5.2 Databehandling og analyse

5.2.1 Vedr. netværksmetaanalyser

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



inkl. tillæg for upadacitinib, ozanimod, mirikizumab og filgotinib. De statistiske analyser følger fremgangsmåden, der er anvendt i behandlingsvejledningen. Etrasimod er sammenlignet med de andre BMSL-lægemidler via relativ risiko, absolut risiko og P-scorer estimeret gennem en *random effects* frekventistisk netværksmetaanalyse. En P-score kan fortolkes som den gennemsnitlige sandsynlighed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler [2]. P-scoren siger dog ikke noget om, hvorvidt forskellen mellem lægemidlerne er statistisk signifikant eller klinisk relevant. På baggrund af en vurdering af de kliniske data og resultater fra netværksmetaanalysen er der for hvert effektmål foretaget en inddeling af lægemidlerne i to grupper, hvor der tages hensyn til niveauforskel i P-scores og den estimerede absolutte effektforskel vs. placebo. I grupperingen indgår således både statistiske elementer og en klinisk vurdering af effektforskelle.

Formålet med grupperingerne af lægemidlerne indenfor hvert enkelt effektmål er at øge transparensen vedrørende de samlede anbefalinger. De er således ikke tænkt som vejledning til klinisk beslutningstagning.

5.2.2 Vedr. studiedesigns

RCT-studier af colitis ulcerosa anvender enten et *treat-through*-design eller et re-randomiseringsdesign. I *treat-through*-studier er både tildeling af induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling baseret på randomisering inden start af induktionsbehandling. I re-randomiseringsstudier rerandomiseres patienter, der har haft klinisk respons på induktionsbehandling med BMSL til vedligeholdelsesbehandlingen.

Effekten af induktionsbehandling er dermed en del af forskellen mellem placebo- og BMSL-gruppen efter vedligeholdelsesbehandling i *treat-through*-studier, men ikke i re-randomiserede studier. Således kan et effektestimat efter vedligeholdelsesbehandling fra et *treat-through*-studie af et givent lægemiddel ikke forventes at svare til et effektestimat fra et re-randomiseringsstudie af samme lægemiddel, selvom designet var den eneste forskel mellem de to studier [3].

I behandlingsvejledningen er data for *treat-through*-studier og re-randomiserede studier analyseret særskilt på nær for klinisk remission efter induktionsbehandling (eftersom det måles inden re-randomisering) og alvorlige uønskede hændelser. I etrasimod-studierne er der anvendt et *treat-through-design*, og derfor er analyser af effektmål efter vedligeholdelsesbehandling baseret på re-randomiseringsstudier ikke blevet opdateret i forbindelse med dette tillæg.

5.2.3 Vedr. SAE's

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



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

5.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål

5.3.1 BMSL-naive patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk effektmål)

Måling af klinisk remission

Medicinerådet har vurderet, at data frem til uge 12 kan benyttes til vurdering af effektmålet. I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som opnåelse af total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0. Flere af de inkluderede studier har dog ikke medtaget rektal blødningsscore i deres definition af klinisk remission efter induktionsbehandling. I etrasimod-studierne er effektmålet for klinisk remission målt ved uge 12 og defineret ved en modificeret Mayo-score: afføringsfrekvens-subscore på 0 eller reduktion til 1 fra ≥ 2 ved baseline, rektal blødningsscore på 0 og en endoskopisk subscore på 0 eller 1. Den modificerede Mayo-score afviger fra den fulde Mayo-score ved, at Physician's Global Assessment (PGA)-score ikke indgår. Den modificerede Mayo-score går fra 0-9 (Tabel 5-3).

Tabel 5-3. Overblik over MAYO-scorens delelementer, og hvilke som indgår i den modificerede Mayo-score

Score system	SFS (0-3)	RBS (0-3)	PGA (0-3)	Endoscopy (0-3)	Score range
Full Mayo	x	x	x	X	0-12
Modified Mayo	x	x		x	0-9

SFS= stool frequency score, RBS = Rectal bleeding score, PGA = Physician's Global Assessment score

Etrasimod vs. placebo

Punktestimatet for etrasimod overfor placebo er højere end den protokollerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point (Tabel 5-4).

Tabel 5-4. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission ved uge 12 for etrasimod 300 mg hver fjerde uge vs. placebo

Studie	Remission i etrasimod-arm	Remission i placebo-arm	Forskel
ELEVATE UC 12	28 % (41/148)	16 % (12/74)	11,9 %-point (95 % CI: 1,0-22,7)
ELEVATE UC 52	32 % (60/194)	9 % (9/93)	21,5 %-point (95 % CI: 12,7-30,3)

Sammenligning mellem lægemidler

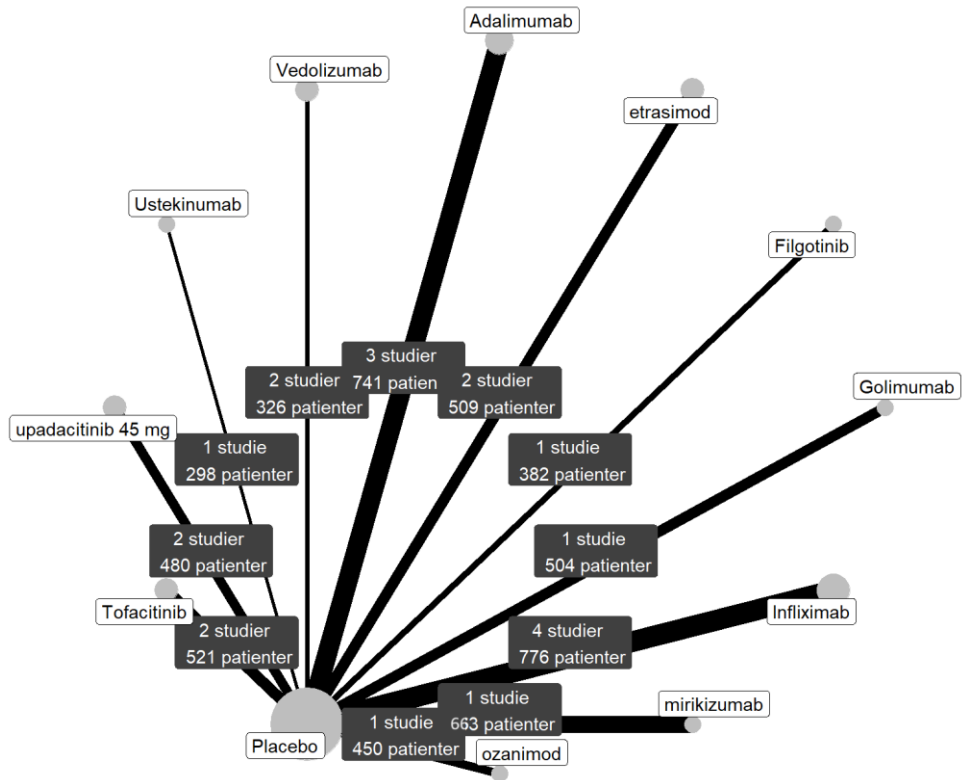
Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 2 og Figur 5. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen ses i



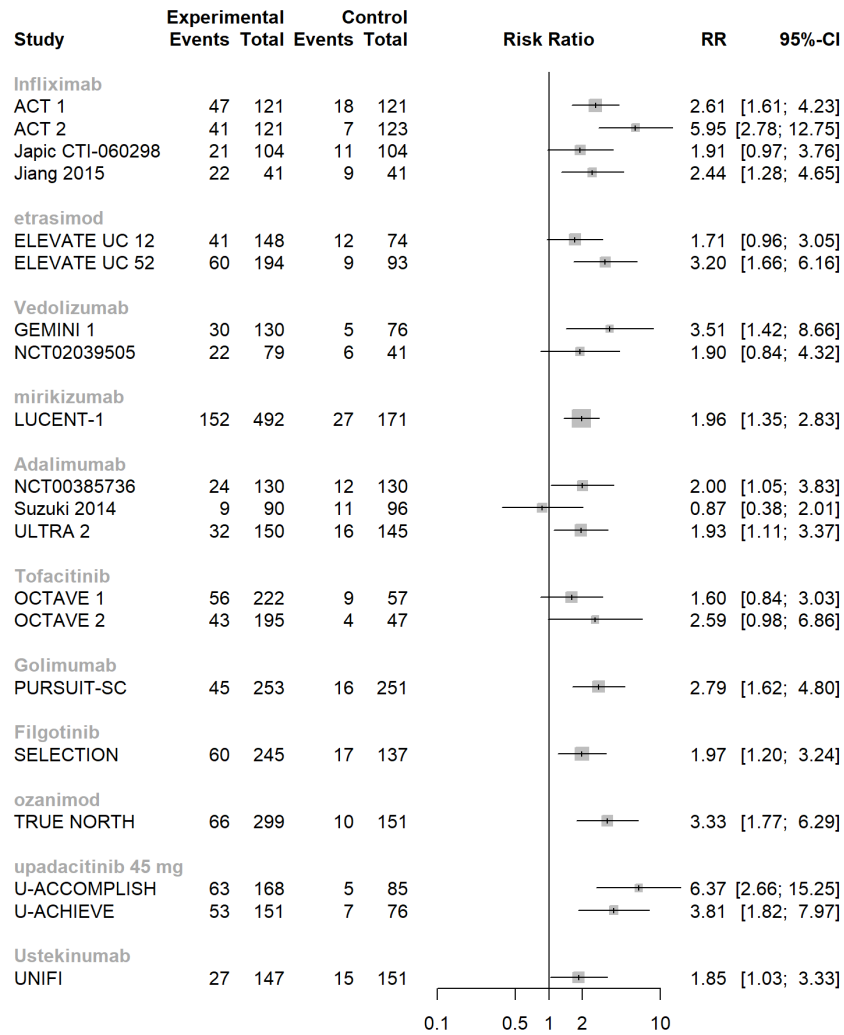
Tabel 5-5, mens de relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 9.3 og 9.4. I



Tabel 5-5 ses der statistisk signifikante relative og absolutte effektforskelle for alle lægemidlerne sammenlignet med placebo, med undtagelse af resultaterne for ustekinumab. Etrasimod placerer sig midt i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 2. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – netværk



Figur 3. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Effekt på klinisk remission af induktionsbehandling for hver enkelt studie sammenlignet med placebo



Tabel 5-5. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	RR versus Placebo	P-score	Absolut forskel versus placebo
Upadacitinib 45 mg	4,77 (2,51; 9,06)	0,94	38,64 (15,48; 82,65)
Ozanimod	3,33 (1,55; 7,18)	0,76	23,93 (5,62; 63,36)
Infliximab	2,80 (1,91; 4,09)	0,69	18,45 (9,38; 31,70)
Golimumab	2,79 (1,40; 5,58)	0,66	18,36 (4,06; 46,93)
Vedolizumab	2,52 (1,28; 4,98)	0,59	15,62 (2,86; 40,79)
Etrasimod	2,28 (1,34; 3,87)	0,52	13,09 (3,48; 29,45)
Filgotinib	1,97 (1,02; 3,80)	0,41	9,98 (0,24; 28,76)
Mirikizumab	1,96 (1,11; 3,45)	0,40	9,81 (1,12; 25,13)
Tofacitinib	1,89 (1,01; 3,52)	0,38	9,10 (0,11; 25,89)
Ustekinumab	1,85 (0,89; 3,83)	0,37	8,71 (-1,11; 29,05)
Adalimumab	1,62 (1,03; 2,56)	0,26	6,37 (0,29; 15,96)
Placebo	Placebo	0,01	0,00 (0,00; 0,00)

Medicinrådets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling

Medicinrådet vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling (



Tabel 5-6). Medicinrådet vurderer, at etrasimod grupperer sig med golimumab, infliximab, ozanimod, upadacitinib 45 mg og vedolizumab (i.v).



Tabel 5-6. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling. Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

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

5.3.2 BMSL-naive patienter: Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling (kritisk effektmål)

Måling af steroidfri remission

Medicinrådet har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. I behandlingsvejledningen er effektmålet defineret som andelen af patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling, har en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og blødning fra endetarmen (RBS-score) = 0 ved uge 52. Det varierer mellem studierne, om definitionen af steroidfri remission har inkluderet et krav om længden af den steroidfri periode, og steroidfri remission er opgjort blandt alle randomiserede patienter eller kun blandt dem, der brugte steroid ved baseline. I etrasimod-studierne blev steroidfri remission defineret ved ingen brug af steroider i ≥ 12 uger op til uge 52 blandt alle randomiserede.

Etrasimod vs. placebo

Punktestimatet for etrasimod overfor placebo er højere end den protokollerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point (



Tabel 5-7).



Tabel 5-7: BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Steroidfri remission for etrasimod sammenlignet med placebo ved uge 52

Studie	Etrasimod-arm	Placebo-arm	Forskel mellem placebo og etrasimod
ELEVATE UC 52	21 % (41/194)	2 % (2/93)	19,3 %-point (95 % CI: 12,7-25,9)

Sammenligning mellem lægemidler

Grundet variationerne i måling af steroidfri remission på tværs af studierne har Medicinrådet ikke udført en netværksmetaanalyse for dette effektmål. Resultaterne for BMSL-naive patienter i de enkelte studier er opsummeret i Tabel 5-8.



Tabel 5-8. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling i placebo-kontrollerede studier. Studierne er listet efter deres opgørelse af steroidfri remission

Studie	Design	Lægemiddel	Opgørelse af steroidfri remission	Interventions-arm	Placebo-arm	RR (95 % CI)
Suzuki 2014 [4]	Treat-through	Adalimumab	Ingen brug af steroider ved uge 52 blandt alle randomiserede.	9,6 %	4,2 %	2,31 (0,80;6,66)
Sands 2019 [5]	Re-randomisering	Ustekinumab	Ingen brug af steroider ved uge 44 blandt alle randomiserede.	46,3 %	32,1 %	1,44 (0,99;2,10)
Sandborn 2014 [6]	Re-randomisering	Golimumab	Ingen brug af steroider ved uge 54 blandt alle randomiserede.	54,4 %	32,7 %	1,66 (1,04;2,64)
Feagan 2017 [7]	Re-randomisering	Vedolizumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	44,6 %	18,6 %	2,40 (1,23;4,68)
Sandborn 2012 [8]	Treat-through	Adalimumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	13,6 %	6,2 %	2,21 (0,84;5,84)
Hibi 2017 [9]	Re-randomisering	Golimumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 54.	55,6 %	11,1 %	5,00 (0,72;34,73)
Rutgeerts 2003 [10]	Treat-through	Infliximab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 54.	25,7 %	8,9 %	2,90 (1,29;6,53)
Feagan 2021 [11]	Re-randomisering	Filgotinib	Ingen brug af steroider med indikation til UC i seks måneder før uge 58 blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline.	41,9 %	9,1 %	4,60 (1,17;18,08)
D'Haens 2023 [12]	Re-randomisering	Mirikizumab	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	46,7 %	26,3 %	1,78 (1,27;2,49)
Sandborn 2021 [13]	Re-randomisering	Ozanimod	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	35,7 %	19,6 %	1,82 (1,24;2,66)
Sandborn 2023 [14]	Treat-through	Etrasimod	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	37 %	8 %	4,86 (2,33;10,15)



Studie	Design	Lægemiddel	Opgørelse af steroidfri remission	Interventions-arm	Placebo-arm	RR (95 % CI)
Danese 2022 [15]	Re-randomisering	Upadacitinib 15 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	50,0 %	28,1 %	1,78 (0,92;3,44)
Danese 2022 [15]	Re-randomisering	Upadacitinib 45 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	65,8 %	28,1 %	2,34 (1,28;4,26)



Medicinrådets vurdering af steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling

Variationen i definitionen af steroidfri remission mellem studierne betyder, at det ikke er muligt at foretage en rangering af lægemidlerne for dette effektmål. Etrasimod har vist en klinisk relevant effekt sammenlignet med placebo. Medicinrådet fremhæver, at længden af den steroidfri periode er af betydning for vurdering af effektmålet og også af afgørende betydning for patienten, og at det derved er en styrke for de lægemidler (herunder etrasimod), som har vist effekt på et effektmål, der krævede ingen steroidbehandling i ≥ 12 uger før uge 52.

5.3.3 BMSL-naive patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)

Måling af mukosal heling

Medicinrådet har vurderet, at data fra uge 44 til uge 60 kan benyttes til vurdering af effektmålet. De inkluderede studier har målt mukosal heling i uge 52-58. I ELEVATE UC 52 er mukosal heling benævnt 'endoskopic improvement' målt i uge 52. I behandlingsvejledningen og ELEVATE UC 52 er effektmålet defineret som andelen af patienter, der opnår en endoskopisk subscore ≤ 1 , uden vulnerabilitet (subscoren indgår i den samlede Mayo-score).

Etrasimod vs. placebo

Punktestimatet for etrasimod overfor placebo er højere end den protokollerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point (Tabel 5-9).

Tabel 5-9. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling for etrasimod sammenlignet med placebo ved uge 52

Studie	Etrasimod-arm	Placebo-arm	Forskel mellem placebo og etrasimod
ELEVATE UC 52	40 % (8/194)	13 % (12/93)	28,1 %-point (95 % CI: 18,6-37,6)

Sammenligning mellem lægemidler

Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 4 og Figur 6. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen ses i

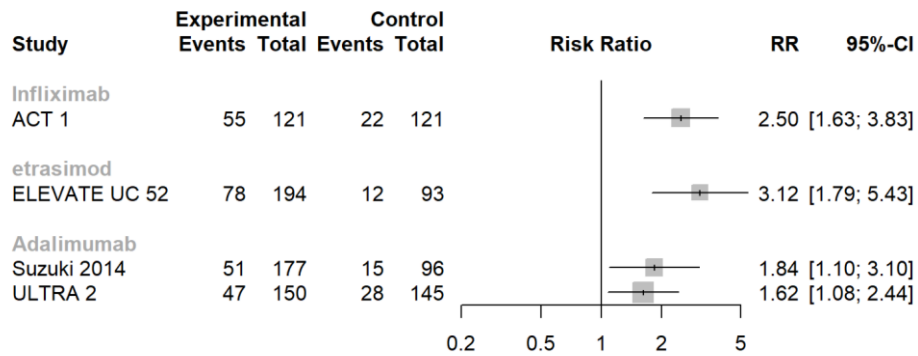
Tabel 5-10, mens de relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i bilag 9.3 og 9.4. Resultater fra re-randomiseringsstudier ses i Figur 5, men disse indgår ikke i den netværksmetaanalyse, hvor etrasimod er inkluderet.

I

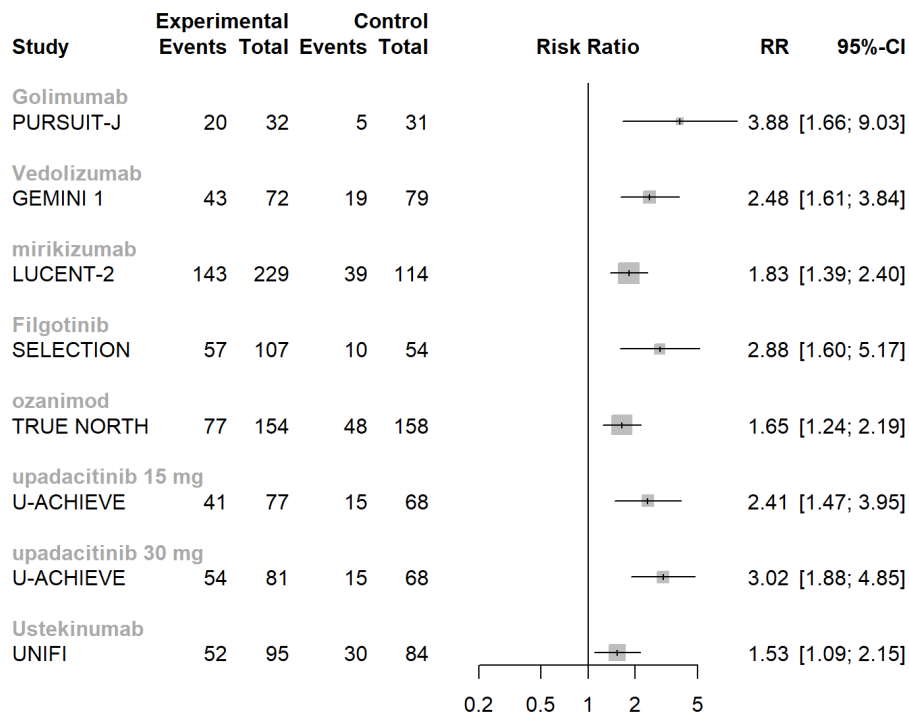
Tabel 5-10 ses der statistisk signifikante relative effektforskelle for alle lægemidlerne sammenlignet med placebo, og den absolutte effektforskel overstiger for alle lægemidler



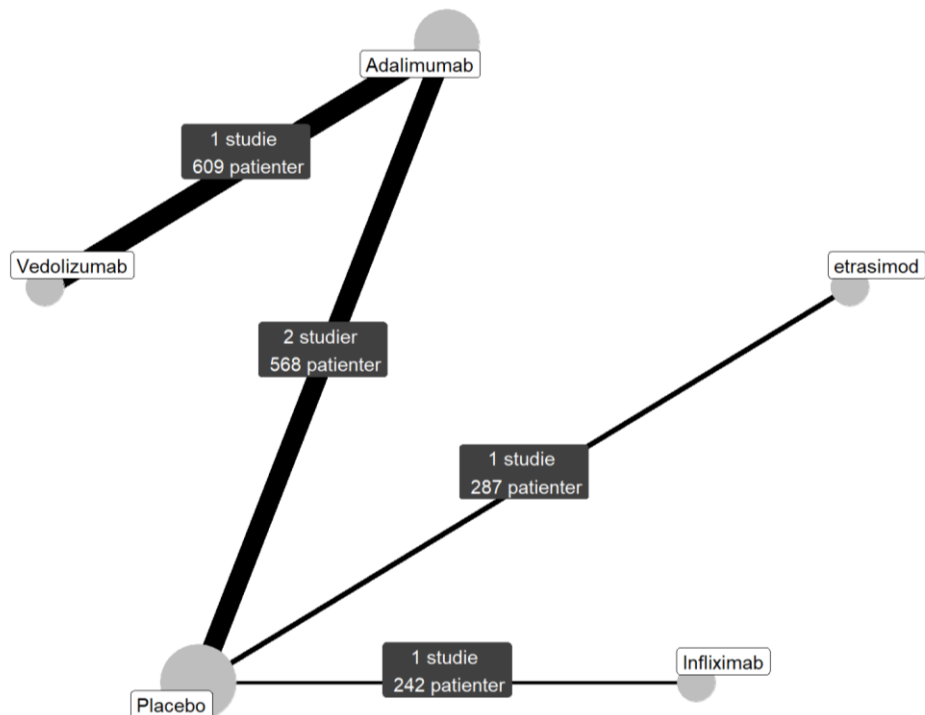
den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Etrasimod placerer sig øverst i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 4. BMSL-naïve colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo i treat-through studier



Figur 5. BMSL-naïve colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo i re-randomiseringsstudier



Figur 6. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling – netværk af treat-through studier

Tabel 5-10. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling - resultater fra netværksmetaanalyse af treat-through-studier

Intervention	RR versus Placebo	Pscore	Absolut forskel versus placebo
Etrasimod	3,12 (1,79; 5,43)	0,86	35,77 (13,33; 74,87)
Vedolizumab	2,49 (1,69; 3,66)	0,69	25,16 (11,66; 45,04)
Infliximab	2,50 (1,63; 3,83)	0,67	25,36 (10,71; 47,76)
Adalimumab	1,70 (1,24; 2,35)	0,28	11,90 (3,99; 22,80)
Placebo	Placebo	0,00	0,00 (0,00; 0,00)

Medicinrådets vurdering af mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling

Målingen af effektmålet stemmer overens med behandlingsvejledningens definition af effektmålet. Medicinrådet vurderer, at interventionerne i treat-through kan inddeles i to grupper ift. mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling (

Tabel 5-11). Medicinrådet vurderer, at etrasimod placerer sig sammen infliximab og vedolizumab (i.v.).



Tabel 5-11. BMSL-naive colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af effekt på mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling i treat-through studier

Gruppe	Intervention
1	Etrasimod
	Infliximab
	Vedolizumab (i.v)
2	Adalimumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

5.3.4 BMSL-naive patienter: Livskvalitet (vigtigt effektmål)

Måling af effektmål

I behandlingsvejledningen har Medicinrådet valgt at vurdere effektmålet ud fra data indhentet vha. redskabet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ). De tilgængelige IBDQ-data for etrasimod, baseret på ELEVATE UC 12 og ELEVATE UC 52, er præsenteret herunder.

Etrasimod vs. placebo

Etrasimod forbedrer livskvaliteten sammenlignet med placebo i den samlede studiepopulation – både målt som ændring i IBDQ og som opnåelse af IBDQ ≥ 170 (Tabel 5-12). Forskellene til placebo er klinisk relevante ved IBDQ ≥ 170 i uge 12 og for begge mål i uge 52.

Tabel 5-12. Colitis ulcerosa patienter (BMSL-naive og -erfarne som samlet population): Livskvalitet vurderet med IBDQ for etrasimod sammenlignet med placebo ved uge 12 og 52

Studie	Effektmål ved uge 12	Etrasimod-arm	Placebo-arm	Forskel mellem placebo og etrasimod (95% CI)
ELEVATE UC 52	IBDQ ≥ 170	42,0 %	27,4 %	14,3 %-point (4,9;23,7)
ELEVATE UC 52	Ændring i IBDQ	42,8 point	27,4 point	15,4 point (6,5;24,2)
ELEVATE UC 12	IBDQ ≥ 170	48,2 %	31,3 %	17,4 %-point (6,7;28,1)
ELEVATE UC 12	Ændring i IBDQ	47,5 point	30,2 point	17,3 point (8,5;26,2)

Studie	Effektmål ved uge 52	Etrasimod-arm	Placebo-arm	Forskel mellem placebo og etrasimod (95 % CI)
ELEVATE UC 52	IBDQ ≥ 170	39,1 %	17,0 %	21,9 %-point (13,4;30,4)



ELEVATE UC 52	Ændring i IBDQ	55,8 point	38,1 point	17,7 point (6,6;28,8)
---------------	----------------	------------	------------	-----------------------

Sammenligning mellem lægemidlerne

Grundet variationerne i måling af livskvalitet på tværs af studierne, har Medicinrådet ikke udført en netværksmetaanalyse for dette effektmål. Livskvalitetsdata fra de forskellige studier er opsummeret i Tabel 5-13. Da effektmålet ikke er kritisk (og data er svært sammenlignelige på tværs af studier), er resultaterne ikke stratificeret på tidligere brug af BMSL. I overensstemmelse med behandlingsvejledningen er længst mulig opfølgningstid prioriteret i udtrækket af livskvalitetsdata. Livskvalitetsdata opgjort kontinuert som gennemsnitlig ændring fra randomisering til follow-up er prioriteret over dikotom opgørelse.



Tabel 5-13. Colitis ulcerosa patienter: Livskvalitet i placebo-kontrollerede studier. Studierne er listet efter deres opgørelse af IBDQ

Studie	Design	Lægemiddel	Population	Opgørelse af IBDQ	Baseline IBDQ	Interventions-arm	Placebo-arm	Effektestimater (95% CI)
Suzuki 2014 [4]	Treat-through	Adalimumab	Naive	Forøgelse på ≥ 16 point fra uge 0 til uge 52	147	25,4 %	12,5 %	RR: 2,03 (1,13; 3,66)
Sandborn 2012 [8]	Treat-through	Adalimumab	Blandet	Forøgelse på ≥ 16 point fra uge 0 til uge 52	Ikke oplyst	26,2 %	16,3 %	RR: 1,61 (1,13; 2,29)
Hibi 2017 [9]	Re-randomisering	Golimumab	Naive	Forøgelse på > 20 point fra uge 0 til uge 6	Ikke oplyst	55,0 %	22,2 %	RR: 2,57 (1,14; 5,78)
Feagan 2021 [11]	Re-randomisering	Filgotinib	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 58	179 ved re-randomisering	5 point	-9 point	Forskelle: 13 point (7; 20)
Feagan 2017 [7]	Re-randomisering	Vedolizumab	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	123	48,4	27,3	Forskelle: 21,1 point (11,8-30,4)
D'Haens 2023 [12]	Re-randomisering	Mirikizumab	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	134 ved re-randomisering	53,7 point	28,1 point	Forskelle: 25,6 point (18,8; 33,4)
Danese 2022 [15]	Re-randomisering	Upadacitinib 15 mg	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	Ikke oplyst	49,2 point	17,9 point	Forskelle: 31,3 point (22,0; 40,7)
Danese 2022 [15]	Re-randomisering	Upadacitinib 45 mg	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 52	Ikke oplyst	58,9 point	17,9 point	Forskelle: 41,0 point (31,4; 50,6)
Sands 2019 [5]	Re-randomisering	Ustekinumab	Blandet	Kontinuert ændring fra re-randomisering til uge 44	173 ved re-randomisering	-3,0 point	-15,1 point	Forskelle: 12,1 point (4,9; 19,3)
Sandborn 2023 [14]	Treat-through	Etrasimod	Blandet	Kontinuert ændring fra baseline til uge 52	Ikke rapporteret	42,8	106	Forskelle: 15,4 point (6,5; 24,2)
Sandborn 2014 [6]	Re-randomisering	Golimumab	Naive	Kontinuert ændring fra uge 0 til uge 6	Ikke oplyst	27,0 point	14,8 point	Forskelle: 12 point (7; 18)



Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Variationen i målingen af livskvalitet mellem studierne gør, at det ikke er muligt at foretage en rangering af lægemidlerne for dette effektmål. Medicinerådet vurderer, at etrasimod, sammenlignet med placebo, kan forbedre livskvaliteten hos patienter med moderat til svær colitis ulcerosa som overordnet gruppe, men det er uvist, hvordan det forholder sig hos henholdsvis BMSL-naive og -erfarne.

5.3.5 Bivirkninger hos BMSL-naive og -erfarne patienter som samlet population (vigtigt effektmål)

Alvorlige uønskede hændelser

Uønskede hændelser er opgjort for BMSL-naive og BMSL-erfarne som samlet population, da effekten af etrasimod på uønskede hændelser ikke vurderes at afhænge af BMSL-status.

Der var få alvorlige uønskede hændelser (SAE's) (Tabel 5-14).

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

Tabel 5-14. BMSL-naive og -erfarne colitis ulcerosa patienter opgjort som samlet population: Hændelsesfrekvenser for alvorlige uønskede hændelser

Studie	Intervention	Andel patienter %	
ELEVATE UC 12	Etrasimod	6/238	3 %
	Placebo	2/116	2 %
ELEVATE UC 52	Etrasimod	20/289	7 %
	Placebo	9/144	6 %

Kvalitativ gennemgang af sikkerhedsprofil

I etrasimodgruppen i ELEVATE UC 52 var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser (udover forværring af sygdommen) anæmi (8 %), hovedpine (8 %) og COVID-19 (7 %). I placebogruppen havde 10 % anæmi, 5 % havde hovedpine, og 6 % COVID-19.

I etrasimodgruppen i ELEVATE UC 52 blev hypertension rapporteret hos 3 %, bradykardi blev rapporteret hos 1 % og atrioventrikulært blok hos < 1 %. I placebogruppen blev hypertension rapporteret hos 1 %, mens ingen tilfælde af bradykardi eller atrioventrikulært blok blev rapporteret. I ELEVATE UC 12 sås ligeledes flere tilfælde af bradykardi i etrasimodgruppen og ingen i placebogruppen.



Data fra ELEVATE UC 52 belyser etrasimods sikkerhedsprofil i op til 52 uger, men en betydelig andel udgår fra sikkerhedsopfølgningen fra ELEVATE UC 52 før uge 52, og risikoen for alvorlige, langsigtede bivirkninger ved behandling med etrasimod er endnu ikke belyst i tilstrækkelig grad. Risikoen for bivirkninger er i større grad belyst for fingolimod, som ligeledes er en S1P-receptor modulator. Ved behandling med fingolimod er der rapporteret en række bivirkninger, herunder forskellige kræftformer (hudkræft, malignt melanom inkl. pladecellekarcinom og merkelcellekarcinom, lymfom, Kaposi sarkom), PML og herpes infektioner [16]. Der er en risiko for, at disse bivirkninger også vil kunne ses ved andre S1P-receptor modulatorer (en klasseeffekt af S1P-receptor modulatorer) som etrasimod og ozanimod.

Produktresuméet beskriver opmærksomhed omkring monitorering af hjerterytme, blodtryk, leverfunktion, infektioner (herunder progressiv multifokal leukoencefalopati) og makulaødem, og der er advarsler vedrørende vaccination, mulig forsterskade, cancer, luftveje, posterioirt reversibelt encefalopatisyndrom, allergi og interaktion med andre lægemidler.

Sammenligning med andre lægemidler

Opgørelsen af uønskede hændelser afhænger af studiedesign, hvor data for studier med re-randomiseret design er opgjort for induktionsperioden og vedligeholdelsesperioden separat, mens øvrige studier samler hændelser for hele behandlingsperioden. I de inkluderede studier er der desuden få observerede events i placebogruppen. Da placebo er den intervention, der binder netværksmetaanalysen sammen, medfører dette en stor usikkerhed i estimatet af forskellene. Derfor har Medicinrådet valgt ikke at foretage en statistisk analyse af uønskede hændelser.

Medicinrådet har i stedet valgt at inddrage de faktisk rapporterede hændelsesfrekvenser for SAE's og sammenlignet med hændelsesfrekvenserne for de øvrige lægemidler, som sammenfattet i bilag 8 i behandlingsvejledningen. Desuden er bivirkningsprofilen for etrasimod kvalitativt sammenlignet med bivirkningsprofilerne for øvrige BMSL, som de er angivet i produktresuméerne.

Medicinrådets vurdering af bivirkninger

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at konkludere, at hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser er forskellig mellem lægemidlerne, men Medicinrådet vurderer, at forskelle i lægemidernes sikkerhedsprofiler gør, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. bivirkninger (



Tabel 5-15).

Ligesom i tidligere vurderinger af S1P-receptor modulatorer og JAK-hæmmere til colitis ulcerosa, vægter Medicinrådet , at S1P-receptor modulatorer, som klasse, og JAK-hæmmere, som klasse, har en mere alvorlig og endnu ikke klarlagt bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige lægemidler. Medicinrådet vurderer, at etrasimod kan grupperes sammen med filgotinib, ozanimod, tofacitinib og upadacitinib.



Tabel 5-15: BMSL-naive og -erfarne colitis ulcerosa patienter opgjort som samlet population: Gruppering på baggrund af bivirkningsprofil

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

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

5.3.6 Risiko for bias

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

Overordnet set er risikoen for bias lav for de inkluderede studier. Vurderingen af risiko for bias for ELEVATE UC 12 og ELEVATE UC 52 fremgår af bilag 9.2, mens der for studier af de øvrige lægemidler henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning og tillæg hertil.

5.3.7 Fra evidens til anbefaling hos BMSL-naive patienter

I ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 har etrasimod en klinisk relevant effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med placebo hos BMSL-naive patienter. Samtidig er der klinisk relevante forskelle på andelen, der opnår steroidfri remission, og på andelen, der opnår mukosal heling ved uge 52, sammenlignet med placebo hos BMSL-naive patienter.

En statistisk sammenligning med andre lægemidler kunne alene udføres for klinisk remission efter induktionsperioden og mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling. For opgørelse af de øvrige effektmål imellem studierne var data begrænsede for komparatorerne og/eller opgørelserne uensartede. I netværksmetaanalyserne af treat-through studierne rangerer etrasimod sig midt i lægemidlerne vedrørende deres effekt på klinisk remission og øverst vedrørende deres effekt på mukosal heling efter



vedligeholdelsesbehandling. Bivirkningsbyrden ved etrasimod vurderes på den foreliggende litteratur at være mere alvorlig end ved adalimumab, infliximab, golimumab, mirikizumab, ustekinumab og vedolizumab. Dette skyldes særligt risiko for bradykardi, hypertension, atrioventrikulært blok og potentielt yderligere klasseeffekter af S1P-modulatorer ved etrasimod.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at etrasimod kan indplaceres i kategorien i "anvend ikke rutinemæssigt" hos BMLS-naive patienter (Tabel 1-1).

5.4 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål

5.4.1 BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling (kritisk effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Etrasimod vs. placebo

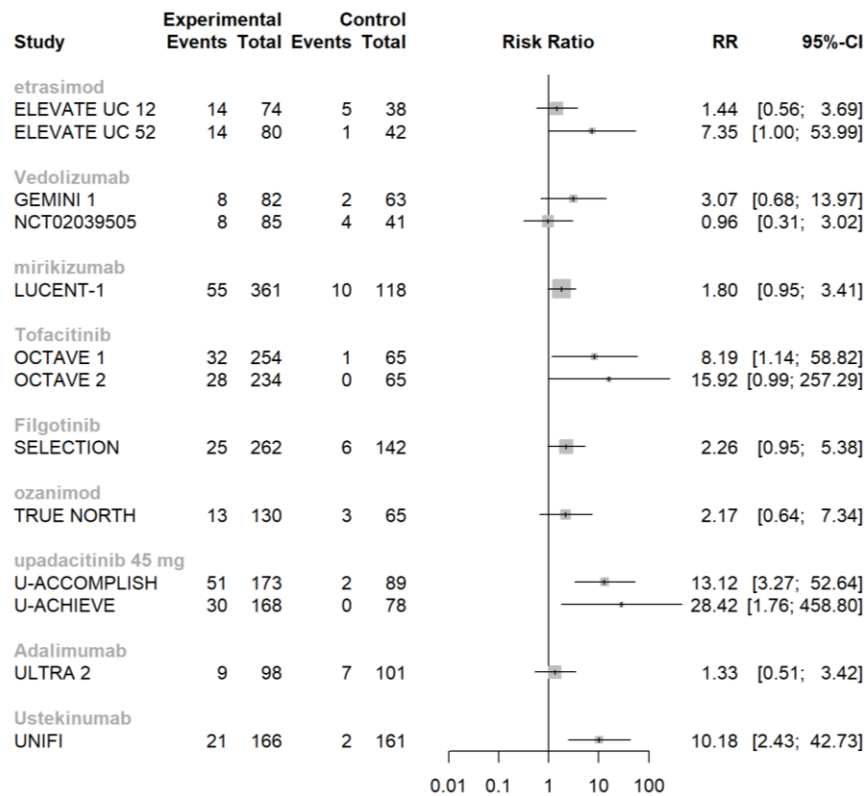
Punkttestimatet for etrasimod overfor placebo er højere end den protokollerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point i ELEVATE UC 52, men lavere i ELEVATE UC 12 (Tabel 5-16).

Tabel 5-16. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission ved uge 12 for etrasimod vs. placebo

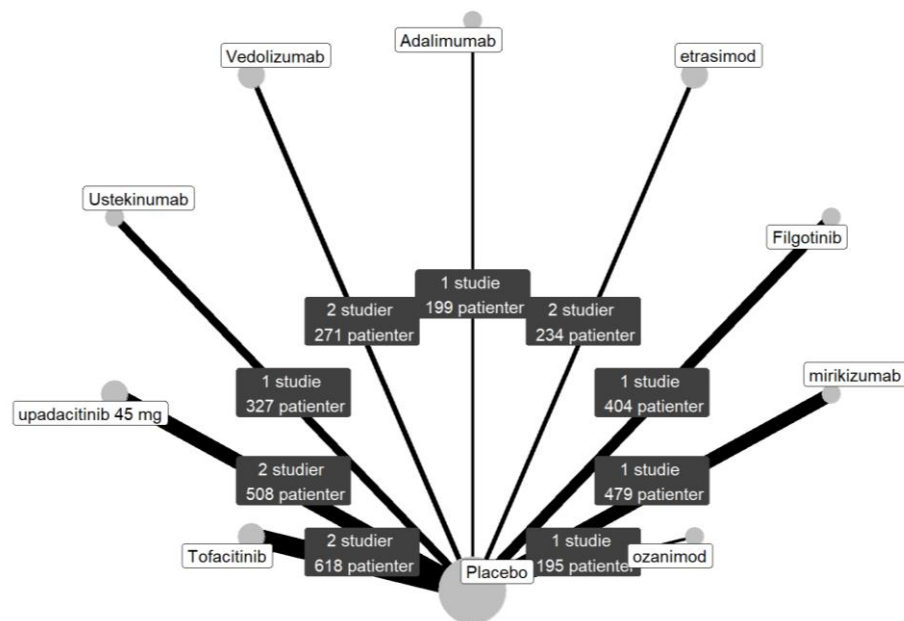
Studie	Etrasimod	Placebo	Forskel
ELEVATE UC 12	19 % (14/74)	13 % (5/38)	6,6 %-point (95 % CI: -7,2-20,3)
ELEVATE UC 52	18 % (14/80)	2 % (1/42)	14,7 %-point (95 % CI: 4,8-24,6)

Sammenligning med andre lægemidler

Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 7 og Figur 8. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 5-16, mens de relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i Tabel 9-3 og Tabel 9-5. I Tabel 5-17 ses der statistisk signifikante relative og absolutte effektforskelle mellem placebo og følgende lægemidler: upadacitinib, ustekinumab og tofacitinib. Etrasimod placerer sig fjerde nederst i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 7. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo



Figur 8. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – netværk



Tabel 5-17. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Klinisk remission efter induktionsbehandling – resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	RR vs.placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Upadacitinib 45 mg	15,31 (4,42; 53,06) (*)	0,92	45,42 (10,85; 96,83)
Ustekinumab	10,18 (2,43; 42,73) (*)	0,85	29,15 (4,53; 96,83)
Tofacitinib	10,23 (2,05; 51,10) (*)	0,85	29,29 (3,32; 96,83)
Filgotinib	2,26 (0,95; 5,38)	0,49	3,99 (-0,16; 13,89)
Ozanimod	2,17 (0,64; 7,34)	0,45	3,70 (-1,14; 20,11)
Etrasimod	1,94 (0,83; 4,55)	0,42	2,98 (-0,55; 11,25)
Mirikizumab	1,80 (0,95; 3,41)	0,39	2,53 (-0,17; 7,66)
Vedolizumab	1,47 (0,59; 3,65)	0,29	1,48 (-1,30; 8,41)
Adalimumab	1,33 (0,51; 3,42)	0,25	1,03 (-1,54; 7,68)
Placebo	Placebo	0,08	0,00 (0,00; 0,00)



Medicinrådets vurdering af klinisk remission efter induktionsbehandling

Medicinrådet vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling (Tabel 5-18)

Tabel 5-18: BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af klinisk remission efter induktionsbehandling

Gruppe	Intervention
1	Tofacitinib
	Upadacitinib
	Ustekinumab
2	Adalimumab
	Etrasimod
	Filgotinib
	Mirikizumab
	Ozanimod
	Vedolizumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

5.4.2 BMSL-erfarne patienter: Steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter (kritisk effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet ved klinisk spørgsmål 1.

Etrasimod vs. placebo

Punktestimatet for etrasimod overfor placebo er højere end den protokollerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point (Tabel 5-19).

Tabel 5-19. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Steroidfri klinisk remission ved uge 52 for etrasimod sammenlignet med placebo

Studie	Etrasimod	Placebo	Forskel mellem placebo og etrasimod
ELEVATE UC 52	21 % (17/80)	5 % (2/42)	14,6 %-point (95 % CI: 3,4-25,8)

Sammenligning mellem lægemidlerne

Grundet variationerne i måling af steroidfri remission på tværs af studierne (beskrevet ved spørgsmål 1, afsnit 5.3.2) har Medicinrådet ikke udført en netværksmetaanalyse for dette effektmål. Da effektmålet er vurderet at være kritisk, er måling af effektmål og resultaterne for de enkelte studier opsummeret i Tabel 5-20.



Tabel 5-20. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Steroidfri remission efter vedligeholdelsesbehandling i placebo-kontrollerede studier. Studierne er listet efter deres opgørelse af steroidfri remission.

Studie	Design	Lægemiddel	Opgørelse af steroidfri remission	Interventions-arm	Placebo-arm	RR (95% CI)
Sands 2019 [5]	Re-randomisering	Ustekinumab	Ingen brug af steroider ved uge 44 blandt alle randomiserede.	22,8 %	15,9 %	1,44 (0,75; 2,74)
Sandborn 2012 [8]	Treat-through	Adalimumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	12,5 %	5,1 %	2,46 (0,62; 9,71)
Feagan 2017 [7]	Re-randomisering	Vedolizumab	Ophør af steroidbehandling blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline. Evalueret ved uge 52.	26,7 %	4,3 %	6,1 (0,85; 44,3)
Feagan 2021 [11]	Re-randomisering	Filgotinib	Ingen brug af steroider med indikation til UC i seks måneder før uge 58 blandt dem, der var i steroidbehandling ved baseline.	14,3 %	4,0 %	3,57 (0,46; 27,44)
D'Haens 2023 [17]	Re-randomisering	Mirikizumab	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	40,6 %	14,1 %	2,89 (1,52; 5,48)
Sandborn 2021 [13]	Re-randomisering	Ozanimod	Ingen brug af steroider i ≥ 12 uger før uge 52 blandt alle randomiserede.	23,7 %	10,1 %	2,33 (1,04; 5,25)
Danese 2022 [15]	Re-randomisering	Upadacitinib 15 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	70,6 %	13,6 %	5,18 (1,73; 15,48)
Danese 2022 [15]	Re-randomisering	Upadacitinib 30 mg	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	75,0 %	13,6 %	5,50 (1,86; 16,22)
Sandborn 2023 [14]	Treat-through	Etrasimod	Ingen brug af steroider i ≥ 90 dage før uge 52 blandt alle randomiserede.	21,3%	4,8 %	4,46 (1,08; 18,40)



Medicinrådets vurdering af steroidfri remission ved vedligeholdelsesbehandling

Variationen i definitionen af steroidfri remission mellem studierne gør, at det ikke er muligt at foretage en rangering af lægemidlerne for dette effektmål. Etrasimod har vist en klinisk relevant effekt sammenlignet med placebo. Medicinrådet fremhæver, at længden af den steroidfri periode er af afgørende betydning for patienten, og at det derved er en styrke for etrasimod, at det har vist effekt på dette effektmål.

5.4.3 BMSL-erfarne patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (vigtigt effektmål)

Forhold vedr. effektmålet er beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Etrasimod vs. placebo

Punkttestimatet for etrasimod overfor placebo er højere end den protokollerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point placebo (Tabel 5-21).

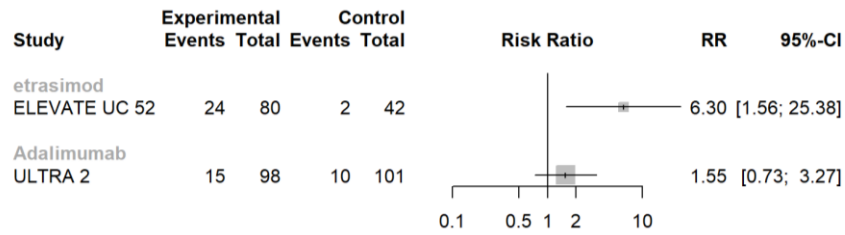
Tabel 5-21. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling for etrasimod sammenlignet med placebo ved uge 52

Studie	Etrasimod-arm	Placebo-arm	Forskel mellem placebo og etrasimod
ELEVATE UC 52	30 % (24/80)	5% (2/42)	23,1 %-point (95 % CI: 10,8-35,3)

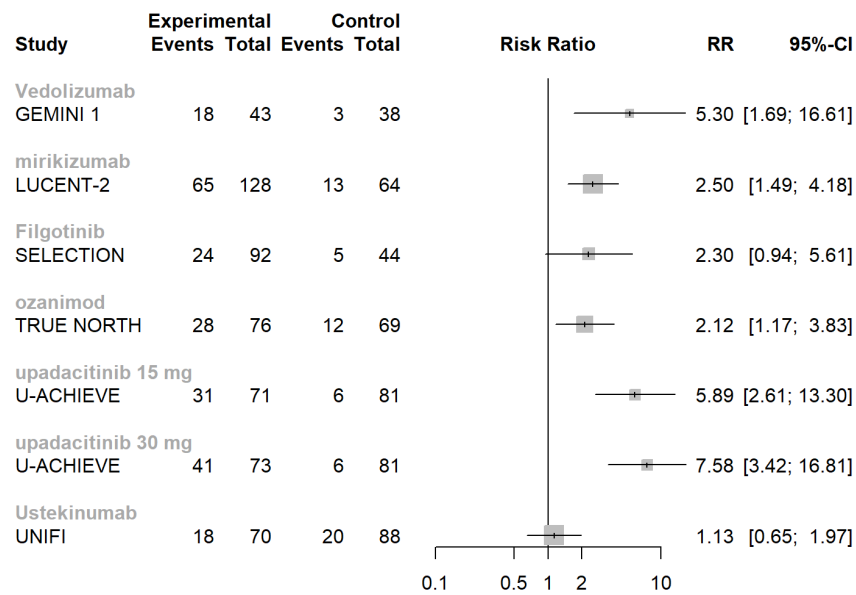
Sammenligning mellem lægemidlerne

Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, og deres resultater kan ses i Figur 9 og Figur 11. Hovedresultaterne for netværksmetaanalysen er vist i Tabel 5-22, mens de relative effektestimater og absolutte forskelle mellem interventionerne er præsenteret i Tabel 9-4 og Tabel 9-6. Resultater fra re-randomiseringsstudier ses i Figur 10 og indgår ikke i netværksmetaanalysen.

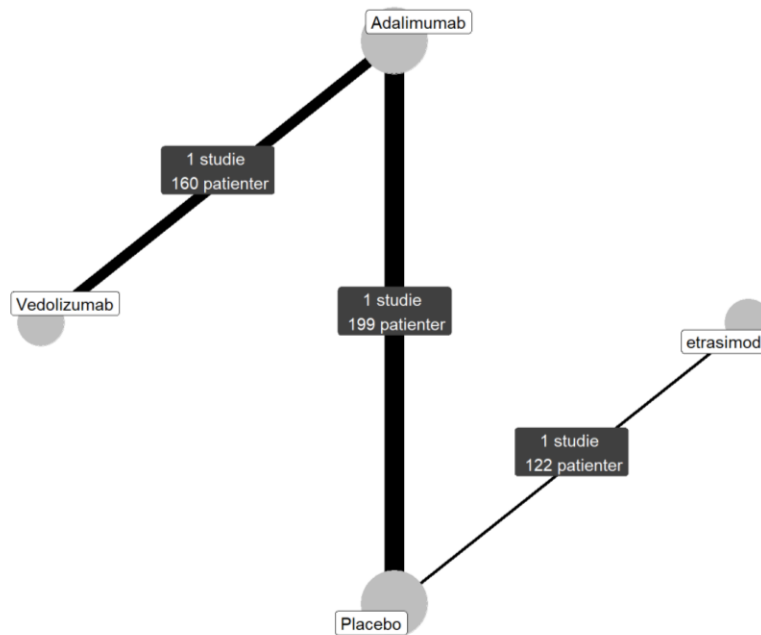
I Tabel 5-22 ses der en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af etrasimod sammenlignet med placebo, men ikke af vedolizumab og adalimumab. Etrasimod placerer sig således øverst i rangeringen af lægemidlerne.



Figur 9. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo i treat-through studier



Figur 10. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling for hver enkelt studie/lægemiddel sammenlignet med placebo i re-randomiseringsstudier



Figur 11. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling hos patienter – netværk af treat-through studier

Tabel 5-22. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling – Resultater fra netværksmetaanalyse af treat-through studier

Intervention	RR vs. placebo	P-score	Absolut forskel vs. placebo
Etrasimod	6,30 (1,56; 25,38)	0,96	38,86 (4,13; 92,67)
Vedolizumab	1,96 (0,77; 4,99)	0,60	7,02 (-1,70; 29,27)
Adalimumab	1,55 (0,73; 3,27)	0,37	4,00 (-1,98; 16,67)
Placebo	Placebo	0,07	0,00 (0,00; 0,00)

Medicinrådets vurdering af mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling

Medicinrådet vurderer, at interventionerne kan inddeles i to grupper ift. effekt på mukosal heling ved vedligeholdelsesbehandling (



Tabel 5-23).



Tabel 5-23. BMSL-erfarne colitis ulcerosa patienter: Gruppering på baggrund af effekt på mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling i treat-through studier

Gruppe	Intervention
1	Etrasimod
	Vedolizumab (i.v)
2	Adalimumab

Note: Lægemidlerne er listet i alfabetisk rækkefølge inden for hver gruppe.

5.4.4 BMSL-erfarne patienter: Livskvalitet

Livskvalitet præsenteret for den samlede population ved klinisk spørgsmål 1.

5.4.5 Bivirkninger hos BMSL-erfarne og -naive som samlet population

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

5.4.6 Risk of bias

Se afsnit 5.3.6.

5.4.7 Fra evidens til anbefaling BMSL-erfarne patienter

Etrasimod har en klinisk relevant effekt på klinisk remission efter induktionsbehandling sammenlignet med placebo hos BMSL-erfarne patienter i ELEVATE UC 52, men ikke i ELEVATE UC 12. I ELEVATE UC 52 er der klinisk relevante forskelle på andelen, der opnår steroidfri remission, og på andelen, der opnår mukosal heling ved uge 52 hos BMSL-erfarne patienter.

En statistisk sammenligning med andre lægemidler kunne alene udføres for klinisk remission efter induktionsperioden og mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling pga. begrænsede data for komparatorerne og/eller uensartede opgørelser for de øvrige effektmål imellem studierne. Ifølge netværksmetaanalyserne placerer etrasimod sig fjerde nederst i rangeringen af ni lægemidler vedrørende deres effekt på klinisk remission (Tabel 5-17) og øverst i rangeringen af lægemidler undersøgt i treat-through studier vedrørende deres effekt på mukosal heling efter vedligeholdelsesbehandling (Tabel 5-22). Bivirkningsbyrden ved etrasimod vurderes at være mere alvorlig end ved adalimumab, infliximab, golimumab, mirikizumab, ustekinumab og vedolizumab. Dette skyldes særligt risiko for bradykardi, hypertension, atrioventrikulært blok og potentielt yderligere klasseeffekter af S1P-modulatorer ved etrasimod.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at etrasimod kan indplaceres i kategorien i "overvej" hos BMSL-erfarne patienter (Tabel 1-2).



5.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem BMSL-lægemidler

Etrasimod administreres som en oral kapsel i lighed med upadacitinib, filgotinib, tofacitinib og ozanimod, mens de øvrige lægemidler administreres enten som en subkutan eller intravenøs infusion. Oral behandling som fx etrasimod kan derfor være et mere bekvemt behandlingsalternativ for nogle patienter.

For etrasimod gør sig følgende følgende særlige advarsler og forsigtighedsregler sig gældende [4]:

- Risiko for bradykardi: Patienter med lav hvilepuls skal monitoreres for bradycardi, og AV-blok i 4 timer efter første dosis.
- Der er risiko for lymfopeni og dermed for infektioner.
- Der er risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
- Vaccination mod herpes zoster anbefales.
- Risiko for forhøjet blodtryk. Baseret på dyreforsøg kan etrasimod forårsage fosterskader (se pkt. 4.6 og 5.3 [red. i EMAs produktesumé for etrasimod]). På grund af risikoen for fosteret er etrasimod kontraindiceret under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.
- Risiko for udvikling af makulaødem. Det anbefales, at der foretages en øjenundersøgelse af fundus, herunder makula, hos alle patienter umiddelbart inden opstart af behandlingen og ved enhver forekomst af synsforstyrrelser, mens patienten tager etrasimod. Dette gælder specielt for patienter med diabetes mellitus, uveitis eller underliggende/samtidig retinasygdom
- Interaktion med andre lægemidler pga. CYP2C9-polymorfisme
- Risiko for nedsat lungefunktion hos patienter med svær luftvejssygdom (fx pulmonal fibrose, astma og kronisk obstruktiv lungesygdom).

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

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



6. Referencer

1. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *The Lancet*. 2023;401(10383):1159–71.
2. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1).
3. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Jansen JP, Mills EJ. Incorporating alternative design clinical trials in network meta-analyses. *Clin Epidemiol*. 2014;7:29–35.
4. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):283–94.
5. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13):1201–14.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85–95.
7. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, 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.
8. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2).
9. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *J Gastroenterol*. 2017;52(10):1101–11.
10. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis [internet]. Bd. 8. 2005. Tilgængelig fra: www.nejm.org
11. Feagan BG, Danese S, Loftus E V., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10292):2372–84.



12. D’Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(26):2444–55.
13. Sandborn WJ, Feagan BG, D’Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(14):1280–91.
14. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *The Lancet*. 2023;401(10383):1159–71.
15. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. 2022;399(10341):2113–28.
16. European Medicines Agency (EMA). Fingolimod produktresumé. 2023.
17. D’Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(26):2444–55.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Formand

Jens Kjeldsen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Gastroenterologi og Hepatologi

Medlemmer

Lars Vinter-Jensen
Overlæge

Region Nordjylland

Anne-Mette Haase
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Ove Schaffalitzky de Muckadell
Overlæge

Region Syddanmark

Lars Kristian Munck
Overlæge

Region Sjælland

Inge Nordgaard-Lassen (næstformand)
Cheflæge

Region Hovedstaden

Fjóla Høg Nielsen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Mark Bremholm Ellebæk
Overlæge

Inviteret af formanden

Michael Staun
Overlæge

Inviteret af formanden

Rasmus Gaardskær Nielsen
Overlæge

Inviteret af formanden

Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Vera Slyk Pedersen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	25. april 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 Kliniske spørgsmål

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

Population

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

Intervention

- Etrasimod

Komparatorer

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

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

Population

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

Intervention

- Etrasimod



Komparatorer

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

Effektmål

De relevante effektmål fremgår af tabel herunder.

Table 9-1. Oversigt over valgte effektmål

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

* For disse effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.



9.2 Cochrane – risiko for bias

Tabel 9-2. Vurdering af risiko for bias i ELEVATE UC 12 og ELEVATE UC 52

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var randomiseret vha. et interaktivt responssystem. Der er ingen større forskelle i baselinekarakteristikken, der kunne indikere ubalance i randomiseringen.
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	Studierne er dobbeltblindet og randomiseret.
Bias pga. manglende data for effektmål	Lav	ITT-analyser inkluderede alle patienter, som var blevet randomiseret. Analyser af bivirkninger kan dog være påvirket af potentiel forskellig opfølgningstid mellem etrasimod- og placebo-gruppe.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Der er tale om veldefinerede effektmål, og billeddiagnostik er scoret af central reviewer.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til studieprotokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



9.3 Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 1

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

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

Intervention	Adalimumab	Etrasimod	Filgotinib	Golimumab	Infliximab	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,71 (0,35; 1,43)	0,82 (0,37; 1,83)	0,58 (0,25; 1,33)	0,58 (0,32; 1,05)	0,83 (0,40; 1,71)	0,49 (0,20; 1,19)	1,62 (1,03; 2,56) (*)	0,86 (0,40; 1,86)	0,34 (0,15; 0,75) (*)	0,88 (0,37; 2,07)	0,64 (0,28; 1,46)
Etrasimod	1,40 (0,70; 2,83)	Etrasimod	1,15 (0,50; 2,68)	0,82 (0,34; 1,95)	0,81 (0,42; 1,56)	1,16 (0,54; 2,53)	0,68 (0,27; 1,74)	2,28 (1,34; 3,87) (*)	1,21 (0,53; 2,74)	0,48 (0,21; 1,10)	1,23 (0,50; 3,03)	0,90 (0,38; 2,14)
Filgotinib	1,22 (0,55; 2,71)	0,87 (0,37; 2,02)	Filgotinib	0,71 (0,27; 1,84)	0,71 (0,33; 1,51)	1,01 (0,42; 2,40)	0,59 (0,22; 1,63)	1,97 (1,02; 3,80) (*)	1,05 (0,42; 2,59)	0,41 (0,17; 1,04)	1,07 (0,40; 2,85)	0,78 (0,30; 2,01)
Golimumab	1,72 (0,75; 3,94)	1,23 (0,51; 2,93)	1,41 (0,54; 3,67)	Golimumab	1,00 (0,45; 2,20)	1,43 (0,58; 3,49)	0,84 (0,30; 2,35)	2,79 (1,40; 5,58) (*)	1,48 (0,58; 3,76)	0,59 (0,23; 1,50)	1,51 (0,55; 4,12)	1,11 (0,42; 2,92)
Infliximab	1,73 (0,95; 3,12)	1,23 (0,64; 2,36)	1,42 (0,66; 3,03)	1,00 (0,46; 2,21)	Infliximab	1,43 (0,72; 2,83)	0,84 (0,36; 1,98)	2,80 (1,91; 4,09) (*)	1,48 (0,71; 3,08)	0,59 (0,28; 1,24)	1,51 (0,67; 3,44)	1,11 (0,51; 2,42)
Mirikizumab	1,21 (0,58; 2,50)	0,86 (0,40; 1,87)	0,99 (0,42; 2,36)	0,70 (0,29; 1,72)	0,70 (0,35; 1,38)	Mirikizumab	0,59 (0,23; 1,52)	1,96 (1,11; 3,45) (*)	1,04 (0,45; 2,41)	0,41 (0,17; 0,97) (*)	1,06 (0,42; 2,66)	0,78 (0,32; 1,88)
Ozanimod	2,06 (0,84; 5,02)	1,46 (0,58; 3,72)	1,69 (0,62; 4,64)	1,19 (0,42; 3,36)	1,19 (0,51; 2,80)	1,70 (0,66; 4,42)	Ozanimod	3,33 (1,55; 7,18) (*)	1,77 (0,66; 4,75)	0,70 (0,26; 1,90)	1,80 (0,63; 5,19)	1,32 (0,47; 3,68)
Placebo	0,62 (0,39; 0,97) (*)	0,44 (0,26; 0,75) (*)	0,51 (0,26; 0,98) (*)	0,36 (0,18; 0,72) (*)	0,36 (0,24; 0,52) (*)	0,51 (0,29; 0,90) (*)	0,30 (0,14; 0,65) (*)	Placebo	0,53 (0,28; 0,99) (*)	0,21 (0,11; 0,40) (*)	0,54 (0,26; 1,12)	0,40 (0,20; 0,78) (*)
Tofacitinib	1,16 (0,54; 2,52)	0,83 (0,37; 1,88)	0,96 (0,39; 2,37)	0,68 (0,27; 1,72)	0,67 (0,32; 1,40)	0,96 (0,41; 2,24)	0,57 (0,21; 1,52)	1,89 (1,01; 3,52) (*)	Tofacitinib	0,40 (0,16; 0,97) (*)	1,02 (0,39; 2,67)	0,75 (0,30; 1,88)



Intervention	Adalimumab	Etrasimod	Filgotinib	Golimumab	Infliximab	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Upadacitinib 45 mg	2,94 (1,34; 6,46) (*)	2,09 (0,91; 4,82)	2,42 (0,96; 6,05)	1,71 (0,66; 4,39)	1,70 (0,81; 3,59)	2,44 (1,03; 5,74) (*)	1,43 (0,53; 3,89)	4,77 (2,51; 9,06) (*)	2,53 (1,03; 6,19) (*)	upadacitinib 45 mg	2,58 (0,98; 6,81)	1,89 (0,74; 4,81)
Ustekinumab	1,14 (0,48; 2,69)	0,81 (0,33; 2,00)	0,94 (0,35; 2,50)	0,66 (0,24; 1,81)	0,66 (0,29; 1,50)	0,94 (0,38; 2,38)	0,55 (0,19; 1,60)	1,85 (0,89; 3,83)	0,98 (0,38; 2,56)	0,39 (0,15; 1,02)	Ustekinumab	0,73 (0,27; 1,98)
Vedolizumab	1,56 (0,69; 3,53)	1,11 (0,47; 2,62)	1,28 (0,50; 3,29)	0,90 (0,34; 2,39)	0,90 (0,41; 1,96)	1,29 (0,53; 3,12)	0,76 (0,27; 2,11)	2,52 (1,28; 4,98) (*)	1,34 (0,53; 3,36)	0,53 (0,21; 1,35)	1,36 (0,50; 3,70)	Vedolizumab



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

Intervention	Adalimumab (ACR= 28.80 %)	Etrasimod (ACR= 52.67 %)	Infliximab (ACR= 42.26 %)	Placebo (ACR= 16.90 %)	Vedolizumab (ACR= 42.06 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-23,87 (-37,50; 2,03)	-13,46 (-25,36; 6,82)	11,90 (3,99; 22,80)	-13,26 (-18,86; -6,30)
Etrasimod	23,87 (-1,07; 71,20)	0,00 (0,00; 0,00)	10,41 (-16,09; 57,74)	35,77 (13,33; 74,87)	10,61 (-15,29; 57,94)
Infliximab	13,46 (-4,00; 43,20)	-10,41 (-31,67; 32,38)	0,00 (0,00; 0,00)	25,36 (10,71; 47,76)	0,20 (-18,29; 33,05)
Placebo	-11,90 (-16,54; -5,50)	-35,77 (-42,97; -23,22)	-25,36 (-31,21; -16,39)	0,00 (0,00; 0,00)	-25,16 (-30,58; -17,17)
Vedolizumab	13,26 (5,08; 23,41)	-10,61 (-31,29; 30,09)	-0,20 (-18,59; 32,50)	25,16 (11,66; 45,04)	0,00 (0,00; 0,00)



9.4 Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 1

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

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

Intervention	Adalimumab (ACR= 16.62 %)	Etrasimod (ACR= 23.35 %)	Filgotinib (ACR= 20.24 %)	Golimumab (ACR= 28.62 %)	Infliximab (ACR= 28.70 %)	Mirikizumab (ACR= 20.07 %)	Ozanimod (ACR= 34.18 %)	Placebo (ACR= 10.26 %)	Tofacitinib (ACR= 19.35 %)	upadacitinib 45 mg (ACR= 48.90 %)	Ustekinumab (ACR= 18.96 %)	Vedolizumab (ACR= 25.88 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-6,73 (-15,09; 10,10)	-3,62 (-12,76; 16,71)	-11,99 (- 21,36; 9,46)	-12,08 (- 19,52; 1,37)	-3,44 (-12,04; 14,34)	-17,56 (- 27,37; 6,38)	6,37 (0,29; 15,96)	-2,73 (-11,68; 16,66)	-32,28 (- 41,33; -12,38)	-2,34 (-11,92; 20,30)	-9,25 (-18,54; 11,79)
Etrasimod	6,73 (-5,02; 30,37)	0,00 (0,00; 0,00)	3,11 (-10,20; 34,07)	-5,27 (-18,86; 27,26)	-5,35 (-16,54; 16,14)	3,28 (-9,33; 30,71)	-10,83 (- 25,00; 25,17)	13,09 (3,48; 29,45)	4,00 (-9,07; 33,65)	-25,55 (- 38,75; 4,80)	4,39 (-9,48; 38,57)	-2,53 (-16,02; 29,43)
Filgotinib	3,62 (-7,52; 28,37)	-3,11 (-14,65; 23,73)	0,00 (0,00; 0,00)	-8,38 (-20,82; 23,93)	-8,46 (-19,22; 14,50)	0,17 (-11,57; 28,12)	-13,94 (- 26,81; 21,37)	9,98 (0,24; 28,76)	0,89 (-11,17; 30,73)	-28,66 (- 40,82; 1,79)	1,28 (-11,37; 35,01)	-5,64 (-18,01; 26,18)
Golimumab	11,99 (-4,13; 48,92)	5,27 (-11,39; 45,12)	8,38 (-9,22; 54,05)	0,00 (0,00; 0,00)	-0,09 (-15,71; 34,33)	8,55 (-8,37; 49,97)	-5,57 (-24,00; 46,25)	18,36 (4,06; 46,93)	9,26 (-8,09; 53,36)	-20,28 (- 37,77; 24,66)	9,65 (-8,49; 59,24)	2,74 (-15,03; 49,62)
Infliximab	12,08 (-0,76; 35,31)	5,35 (-8,40; 31,77)	8,46 (-6,79; 41,02)	0,09 (-15,58; 34,61)	0,00 (0,00; 0,00)	8,64 (-5,56; 36,73)	-5,48 (-21,99; 33,37)	18,45 (9,38; 31,70)	9,35 (-5,53; 40,26)	-20,20 (- 35,28; 11,60)	9,74 (-6,34; 46,33)	2,83 (-12,70; 36,63)
Mirikizumab	3,44 (-6,93; 24,91)	-3,28 (-14,12; 20,29)	-0,17 (-11,81; 27,54)	-8,55 (-20,42; 20,50)	-8,64 (-18,56; 11,01)	0,00 (0,00; 0,00)	-14,12 (- 26,45; 17,92)	9,81 (1,12; 25,13)	0,71 (-10,72; 27,30)	-28,83 (- 40,38; -1,64)	1,10 (-10,99; 31,57)	-5,81 (-17,60; 22,75)
ozanimod	17,56 (-2,62; 66,80)	10,83 (-9,90; 63,54)	13,94 (-7,79; 73,57)	5,57 (-16,45; 67,46)	5,48 (-14,18; 51,75)	14,12 (-6,90; 68,68)	0,00 (0,00; 0,00)	23,93 (5,62; 63,36)	14,83 (-6,64; 72,58)	-14,72 (- 36,33; 44,04)	15,22 (-7,10; 79,53)	8,31 (-13,61; 69,37)
Placebo	-6,37 (-10,12; -0,45)	-13,09 (- 17,32; -5,91)	-9,98 (-14,92; -0,47)	-18,36 (- 23,48; -8,12)	-18,45 (- 21,69; -13,71)	-9,81 (-14,25; -1,98)	-23,93 (- 29,42; -12,10)	0,00 (0,00; 0,00)	-9,10 (-13,86; -0,20)	-38,64 (- 43,50; -29,41)	-8,71 (-14,01; 2,30)	-15,62 (-20,68; -5,64)



Intervention	Adalimumab (ACR= 16.62 %)	Etrasimod (ACR= 23.35 %)	Filgotinib (ACR= 20.24 %)	Golimumab (ACR= 28.62 %)	Infliximab (ACR= 28.70 %)	Mirikizumab (ACR= 20.07 %)	Ozanimod (ACR= 34.18 %)	Placebo (ACR= 10.26 %)	Tofacitinib (ACR= 19.35 %)	upadacitinib 45 mg (ACR= 48.90 %)	Ustekinumab (ACR= 18.96 %)	Vedolizumab (ACR= 25.88 %)
Tofacitinib	2,73 (-7,69; 25,31)	-4,00 (-14,82; 20,58)	-0,89 (-12,42; 27,65)	-9,26 (-21,00; 20,56)	-9,35 (-19,38; 11,50)	-0,71 (-11,74; 24,93)	-14,83 (-26,99; 17,87)	9,10 (0,11; 25,89)	0,00 (0,00; 0,00)	-29,55 (-41,00; -1,51)	0,39 (-11,55; 31,58)	-6,52 (-18,19; 22,83)
upadacitinib 45 mg	32,28 (5,64; 83,38)	25,55 (-2,09; 76,65)	28,66 (-0,71; 79,76)	20,28 (-9,59; 71,38)	20,20 (-5,50; 71,30)	28,83 (0,70; 79,93)	14,72 (-16,20; 65,82)	38,64 (15,48; 82,65)	29,55 (0,62; 80,65)	0,00 (0,00; 0,00)	29,94 (-0,45; 81,04)	23,02 (-6,67; 74,12)
Ustekinumab	2,34 (-8,59; 28,17)	-4,39 (-15,65; 23,37)	-1,28 (-13,13; 30,33)	-9,65 (-21,68; 23,21)	-9,74 (-20,37; 14,43)	-1,10 (-12,54; 27,69)	-15,22 (-27,60; 20,45)	8,71 (-1,11; 29,05)	-0,39 (-12,09; 30,17)	-29,94 (-41,72; 1,18)	0,00 (0,00; 0,00)	-6,91 (-18,88; 25,49)
Vedolizumab	9,25 (-5,20; 42,01)	2,53 (-12,42; 37,93)	5,64 (-10,18; 46,31)	-2,74 (-18,81; 39,65)	-2,83 (-16,82; 27,65)	5,81 (-9,39; 42,64)	-8,31 (-24,90; 37,92)	15,62 (2,86; 40,79)	6,52 (-9,07; 45,77)	-23,02 (-38,74; 16,99)	6,91 (-9,41; 51,13)	0,00 (0,00; 0,00)

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

Intervention	Adalimumab (ACR= 28.80 %)	Etrasimod (ACR= 52.67 %)	Infliximab (ACR= 42.26 %)	Placebo (ACR= 16.90 %)	Vedolizumab (ACR= 42.06 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-23,87 (-37,50; 2,03)	-13,46 (-25,36; 6,82)	11,90 (3,99; 22,80)	-13,26 (-18,86; -6,30)
Etrasimod	23,87 (-1,07; 71,20)	0,00 (0,00; 0,00)	10,41 (-16,09; 57,74)	35,77 (13,33; 74,87)	10,61 (-15,29; 57,94)
Infliximab	13,46 (-4,00; 43,20)	-10,41 (-31,67; 32,38)	0,00 (0,00; 0,00)	25,36 (10,71; 47,76)	0,20 (-18,29; 33,05)
Placebo	-11,90 (-16,54; -5,50)	-35,77 (-42,97; -23,22)	-25,36 (-31,21; -16,39)	0,00 (0,00; 0,00)	-25,16 (-30,58; -17,17)
Vedolizumab	13,26 (5,08; 23,41)	-10,61 (-31,29; 30,09)	-0,20 (-18,59; 32,50)	25,16 (11,66; 45,04)	0,00 (0,00; 0,00)



9.5 Effektestimater for effektmål for klinisk spørgsmål 2

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

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

Intervention	Adalimumab	Etrasimod	Filgotinib	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,68 (0,19; 2,45)	0,59 (0,16; 2,12)	0,74 (0,23; 2,31)	0,61 (0,13; 2,87)	1,33 (0,51; 3,42)	0,13 (0,02; 0,84) (*)	0,09 (0,02; 0,41) (*)	0,13 (0,02; 0,73) (*)	0,90 (0,24; 3,36)
Etrasimod	1,46 (0,41; 5,23)	Etrasimod	0,86 (0,25; 2,90)	1,08 (0,37; 3,13)	0,89 (0,20; 3,96)	1,94 (0,83; 4,55)	0,19 (0,03; 1,17)	0,13 (0,03; 0,57) (*)	0,19 (0,04; 1,01)	1,32 (0,38; 4,60)
Filgotinib	1,70 (0,47; 6,16)	1,17 (0,35; 3,93)	Filgotinib	1,26 (0,43; 3,69)	1,04 (0,23; 4,65)	2,26 (0,95; 5,38)	0,22 (0,04; 1,37)	0,15 (0,03; 0,67) (*)	0,22 (0,04; 1,19)	1,54 (0,44; 5,41)
mirikizumab	1,36 (0,43; 4,26)	0,93 (0,32; 2,70)	0,80 (0,27; 2,34)	Mirikizumab	0,83 (0,21; 3,29)	1,80 (0,95; 3,41)	0,18 (0,03; 0,99) (*)	0,12 (0,03; 0,48) (*)	0,18 (0,04; 0,85) (*)	1,23 (0,40; 3,73)
ozanimod	1,64 (0,35; 7,66)	1,12 (0,25; 4,95)	0,96 (0,21; 4,28)	1,21 (0,30; 4,78)	ozanimod	2,17 (0,64; 7,34)	0,21 (0,03; 1,60)	0,14 (0,02; 0,81) (*)	0,21 (0,03; 1,40)	1,48 (0,32; 6,77)
Placebo	0,75 (0,29; 1,95)	0,52 (0,22; 1,21)	0,44 (0,19; 1,05)	0,56 (0,29; 1,06)	0,46 (0,14; 1,56)	Placebo	0,10 (0,02; 0,49) (*)	0,07 (0,02; 0,23) (*)	0,10 (0,02; 0,41) (*)	0,68 (0,27; 1,69)
Tofacitinib	7,72 (1,19; 49,94) (*)	5,28 (0,85; 32,60)	4,53 (0,73; 28,16)	5,69 (1,01; 32,14) (*)	4,72 (0,63; 35,54)	10,23 (2,05; 51,10) (*)	Tofacitinib	0,67 (0,09; 5,10)	1,00 (0,12; 8,67)	6,97 (1,10; 44,27) (*)
upadacitinib 45 mg	11,55 (2,42; 55,15) (*)	7,90 (1,75; 35,67) (*)	6,78 (1,49; 30,86) (*)	8,52 (2,10; 34,48) (*)	7,07 (1,24; 40,31) (*)	15,31 (4,42; 53,06) (*)	1,50 (0,20; 11,43)	upadacitinib 45 mg	1,50 (0,23; 10,03)	10,43 (2,23; 48,72) (*)



Intervention	Adalimumab	Etrasimod	Filgotinib	Mirikizumab	Ozanimod	Placebo	Tofacitinib	Upadacitinib 45 mg	Ustekinumab	Vedolizumab
Ustekinumab	7,69 (1,38; 42,88) (*)	5,26 (0,99; 27,88)	4,51 (0,84; 24,10)	5,66 (1,18; 27,25) (*)	4,70 (0,72; 30,88)	10,18 (2,43; 42,73) (*)	1,00 (0,12; 8,59)	0,67 (0,10; 4,44)	Ustekinumab	6,94 (1,27; 37,95) (*)
Vedolizumab	1,11 (0,30; 4,12)	0,76 (0,22; 2,64)	0,65 (0,18; 2,29)	0,82 (0,27; 2,49)	0,68 (0,15; 3,10)	1,47 (0,59; 3,65)	0,14 (0,02; 0,91) (*)	0,10 (0,02; 0,45) (*)	0,14 (0,03; 0,79) (*)	Vedolizumab

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

Intervention	Adalimumab	Etrasimod	Placebo	Vedolizumab
Adalimumab	Adalimumab	0,25 (0,05; 1,19)	1,55 (0,73; 3,27)	0,79 (0,45; 1,38)
Etrasimod	4,08 (0,84; 19,83)	Etrasimod	6,30 (1,56; 25,38) (*)	3,22 (0,60; 17,24)
Placebo	0,65 (0,31; 1,37)	0,16 (0,04; 0,64) (*)	Placebo	0,51 (0,20; 1,30)
Vedolizumab	1,27 (0,72; 2,22)	0,31 (0,06; 1,66)	1,96 (0,77; 4,99)	Vedolizumab



9.6 Absolutte forskelle for effektmål for klinisk spørgsmål 2

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

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

Intervention	Adalimumab (ACR= 4.21 %)	Etrasimod (ACR= 6.15 %)	Filgotinib (ACR= 7.17 %)	Mirikizumab (ACR= 5.71 %)	Ozanimod (ACR= 6.88 %)	Placebo (ACR= 3.17 %)	Tofacitinib (ACR= 32.47 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 48.60 %)	Ustekinumab (ACR= 32.33 %)	Vedolizumab (ACR= 4.66 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-1,94 (-4,98; 8,90)	-2,96 (-6,01; 8,03)	-1,50 (-4,37; 7,50)	-2,67 (-5,98; 12,83)	1,03 (-1,54; 7,68)	-28,26 (-31,82; -5,25)	-44,39 (-47,72; -28,52)	-28,12 (-31,58; -8,86)	-0,45 (-3,53; 11,01)
Etrasimod	1,94 (-2,49; 17,80)	0,00 (0,00; 0,00)	-1,02 (-5,35; 13,59)	0,44 (-3,59; 12,17)	-0,73 (-5,49; 20,36)	2,98 (-0,55; 11,25)	-26,32 (-31,47; 5,52)	-42,45 (-47,24; -20,83)	-26,18 (-31,17; 0,30)	1,49 (-2,89; 16,77)
Filgotinib	2,96 (-2,22; 21,70)	1,02 (-4,03; 18,04)	0,00 (0,00; 0,00)	1,46 (-3,27; 15,37)	0,29 (-5,27; 25,14)	3,99 (-0,16; 13,89)	-25,30 (-31,31; 12,12)	-41,43 (-47,02; -15,96)	-25,16 (-30,99; 5,98)	2,51 (-2,62; 20,56)
Mirikizumab	1,50 (-2,39; 13,71)	-0,44 (-4,19; 10,43)	-1,46 (-5,23; 9,61)	0,00 (0,00; 0,00)	-1,17 (-5,44; 15,76)	2,53 (-0,17; 7,66)	-26,76 (-31,46; -0,22)	-42,89 (-47,19; -25,49)	-26,62 (-31,14; -4,87)	1,05 (-2,79; 12,73)
ozanimod	2,67 (-2,74; 28,03)	0,73 (-4,60; 24,31)	-0,29 (-5,63; 23,55)	1,17 (-3,97; 21,57)	0,00 (0,00; 0,00)	3,70 (-1,14; 20,11)	-25,59 (-31,55; 19,32)	-41,72 (-47,39; -9,36)	-25,45 (-31,28; 12,86)	2,22 (-3,16; 26,87)
Placebo	-1,03 (-2,98; 3,98)	-2,98 (-4,80; 1,30)	-3,99 (-5,84; 0,39)	-2,53 (-4,03; 0,32)	-3,70 (-5,94; 3,87)	0,00 (0,00; 0,00)	-29,29 (-31,83; -16,60)	-45,42 (-47,68; -37,59)	-29,15 (-31,57; -19,01)	-1,48 (-3,38; 3,24)
Tofacitinib	28,26 (0,81; 95,79)	26,32 (-0,89; 93,85)	25,30 (-1,95; 92,83)	26,76 (0,04; 94,29)	25,59 (-2,57; 93,12)	29,29 (3,32; 96,83)	0,00 (0,00; 0,00)	-16,13 (-44,35; 51,40)	0,14 (-28,57; 67,67)	27,81 (0,45; 95,34)



Intervention	Adalimumab (ACR= 4.21 %)	Etrasimod (ACR= 6.15 %)	Filgotinib (ACR= 7.17 %)	Mirikizumab (ACR= 5.71 %)	Ozanimod (ACR= 6.88 %)	Placebo (ACR= 3.17 %)	Tofacitinib (ACR= 32.47 %)	Upadacitinib 45 mg (ACR= 48.60 %)	Ustekinumab (ACR= 32.33 %)	Vedolizumab (ACR= 4.66 %)
Upadacitinib 45 mg	44,39 (5,97; 95,79)	42,45 (4,61; 93,85)	41,43 (3,51; 92,83)	42,89 (6,29; 94,29)	41,72 (1,64; 93,12)	45,42 (10,85; 96,83)	16,13 (-26,10; 67,53)	0,00 (0,00; 0,00)	16,27 (-25,04; 67,67)	43,94 (5,75; 95,34)
Ustekinumab	28,12 (1,59; 95,79)	26,18 (-0,06; 93,85)	25,16 (-1,12; 92,83)	26,62 (1,01; 94,29)	25,45 (-1,96; 93,12)	29,15 (4,53; 96,83)	-0,14 (-28,72; 67,53)	-16,27 (-43,75; 51,40)	0,00 (0,00; 0,00)	27,67 (1,25; 95,34)
Vedolizumab	0,45 (-2,96; 13,14)	-1,49 (-4,81; 10,08)	-2,51 (-5,84; 9,22)	-1,05 (-4,18; 8,49)	-2,22 (-5,86; 14,47)	1,48 (-1,30; 8,41)	-27,81 (-31,73; -2,87)	-43,94 (-47,60; -26,84)	-27,67 (-31,48; -6,85)	0,00 (0,00; 0,00)



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

Intervention	Adalimumab (ACR= 11.33 %)	Etrasimod (ACR= 46.19 %)	Placebo (ACR= 7.33 %)	Vedolizumab (ACR= 14.36 %)
Adalimumab	0,00 (0,00; 0,00)	-34,85 (-43,86; 8,98)	4,00 (-1,98; 16,67)	-3,02 (-7,88; 5,47)
Etrasimod	34,85 (-1,84; 88,67)	0,00 (0,00; 0,00)	38,86 (4,13; 92,67)	31,83 (-5,73; 85,64)
Placebo	-4,00 (-7,87; 4,19)	-38,86 (-44,37; -16,66)	0,00 (0,00; 0,00)	-7,02 (-11,48; 4,34)
Vedolizumab	3,02 (-3,13; 13,78)	-31,83 (-43,51; 30,71)	7,02 (-1,70; 29,27)	0,00 (0,00; 0,00)

9.7 Oversigt over bivirkninger for etrasimod

Tabel 9-11. Oversigt over bivirkninger indberettet for etrasimod ved randomiserede studier

Systemorganklasse (SOC)	Hyppeghed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektion
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Almindelig	Neutropeni
	Meget almindelig	Lymfopeni
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperkolesterolæmi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
Øjne	Almindelig	Nedsat synsevne
	Ikke almindelig	Makulaødem
Hjerte	Almindelig	Bradykardi
	Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjede leverenzzymer

Hyppeghedskategorien for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).