



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2024002870

Datum 1 maart 2024  
Betreft Pakketadvies upadacitinib (Rinvoq®) bij de ziekte van Crohn

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
E. de Groot  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2024002870

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van upadacitinib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

#### Geregistreerde indicatie

Upadacitinib (Rinvoq®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel ('biological').

#### Claim registratiehouder

De registratiehouder vraagt specifiek vergoeding aan voor een smallere indicatie namelijk patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant zijn voor een biologische behandeling en claimt een gelijke waarde ten opzichte van vedolizumab en ustekinumab.

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om upadacitinib (Rinvoq®), voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant zijn voor een biologische behandeling, op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs van behandeling met upadacitinib na succesvolle prijsonderhandelingen niet leidt tot meerkosten ten opzichte van de standaardbehandeling met vedolizumab of ustekinumab.

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat upadacitinib bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

#### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit

gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen werden tijdens het proces geconsulteerd.

**Datum**  
1 maart 2024

**Onze referentie**  
2024002870

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

De ziekte van Crohn kenmerkt zich door ontstekingen in de darm met een wisselend patroon van opvlammende ziekte en rustige periodes. De ontstekingen worden veroorzaakt door een ongeremde immuunrespons tegen bacteriën in de darm. Onbehandeld kunnen deze ontstekingen verschillende lagen van de darmwand en aangrenzende organen aantasten. Patiënten hebben last van pijn in de buikstreek en diarree. Ook komt vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts voor. Bij een gedeelte van de patiënten leiden de ontstekingen tot vernauwingen, fistels en abscessen in de buik. De kwaliteit van leven van patiënten met de ziekte van Crohn is lager dan die van de algemene bevolking. De ziekte van Crohn komt voor bij 331 per 100.000 inwoners.

De ziekte van Crohn wordt momenteel behandeld met lokaal werkende corticosteroïden, systemische corticosteroïden, en bij onvoldoende respons TNF-alfa remmers. Wanneer patiënten ook op TNF-alfa remmers niet voldoende reageren, wordt ustekinumab of vedolizumab aangeraden. Al deze medicamenteuze behandelingen met verschillende werkingsmechanismes zijn bedoeld om remissie van de ziekte te induceren en te behouden.

Upadacitinib is een zogenaamde Janus-kinase (JAK-)remmer. Ustekinumab en vedolizumab hebben een vergelijkbare geregistreerde indicatie als upadacitinib. Beide middelen hebben een vergelijkbare plaats in de richtlijnen, in dit geval na onvoldoende respons op behandeling met een TNF-alfa remmer. De beroepsgroep heeft bevestigd dat upadacitinib een vergelijkbare plaats heeft in de behandeling van de ziekte van Crohn, namelijk na onvoldoende respons op TNF-alfa remmers. Het Zorginstituut ziet beide middelen daarom als de vergelijkende behandeling.

Het bewijs voor de beoordeling van upadacitinib komt uit de registratiestudies U-EXCEED, U-EXCEL en U-ENDURE. Hierin bleek upadacitinib ten opzichte van placebo effectief in het induceren en onderhouden van zowel klinische als endoscopische remissie.

Daarnaast is gebruik gemaakt van een gepubliceerde netwerk meta-analyse (NMA) waarin studies van onder andere upadacitinib, vedolizumab en

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

ustekinumab zijn geïncorporeerd en vergeleken op het eindpunt klinische remissie. Op basis van de uitkomsten hiervan concludeert het Zorginstituut dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen upadacitinib en ustekinumab en tussen upadacitinib en vedolizumab in het bereiken en behouden van klinische remissie. Wat betreft de ongunstige effecten is het bijwerkingenprofiel van upadacitinib vergelijkbaar met ustekinumab en vedolizumab. Wel dient er rekening te worden gehouden met het mogelijk verhoogde risico op maligniteiten, een major adverse cardiovascular event (MACE) en ernstige infecties wat als groepseffect wordt gezien bij de JAK-remmers. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten ouder dan 65 jaar, en patiënten die al een verhoogd risico op MACE en maligniteiten hebben.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
1 maart 2024

**Onze referentie**  
2024002870

Alles tezamen genomen voldoet behandeling met upadacitinib aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van de beschikbare gegevens heeft upadacitinib een gelijke waarde met ustekinumab en vedolizumab.

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat, rekening houdend met een marktpenetratie van 22,5%, 1391 patiënten met upadacitinib voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket.

De totale kosten per patiënt per jaar zijn afhankelijk van het percentage patiënten dat na inductie 15 of 30 mg onderhoudsdosering krijgt. Het zorginstituut rekent daarom met twee scenario's; scenario 1 waar 75% van de patiënten na inductie de hogere dosis van 30 mg als onderhoudsdosering krijgt. Scenario 2 waar 50% de hogere dosering van 30 mg na inductie krijgt. Daarnaast dient voor de kosten onderscheid gemaakt te worden tussen het startjaar en een onderhoudsjaar.

De totale kosten per patiënt per jaar komen voor een startjaar uit tussen de €20.136 en €22.114 (respectievelijk scenario 2 en 1) en voor een onderhoudsjaar tussen de €16.176 en €18.891 (respectievelijk scenario 2 en 1). Dit resulteert in een macrokostenbeslag tussen €24,1 en €27,6 miljoen (respectievelijk scenario 2 en 1) in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van ustekinumab en vedolizumab komt de budgetimpact in jaar 3 tussen €2,8 en €6,3 miljoen.

Er heerst onzekerheid over het percentage patiënten dat de lage of hogere dosering upadacitinib zal krijgen. Daarnaast is er ook onzekerheid over het aantal patiënten dat na een TNF-alfa remmer in aanmerking komt voor behandeling en de marktpenetratie van upadacitinib.

Het is mogelijk dat ziekenhuizen zowel vedolizumab als ustekinumab inkopen voor een lagere prijs dan de apotheekinkoopprijs (AIP). Mogelijk kan dit in de budgetimpactanalyse leiden tot een onderschatting van de werkelijke meerkosten van upadacitinib op basis van de lijstprijs.

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke therapeutische waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

Het Zorginstituut benadrukt dat er bij de introductie van upadacitinib aan het verzekerde pakket, vanwege de gelijke waarde van ten aanzien van vedolizumab en ustekinumab geen sprake mag zijn van meerkosten. Tot slot merkt het Zorginstituut op dat ustekinumab in juli 2024 uit patent zal gaan, waardoor biosimilars van ustekinumab op de markt te verwachten zijn en waarschijnlijk een prijsdaling wordt ingezet.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sjaak Wijma', written over a large, light-colored oval scribble.

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
1 maart 2024

**Onze referentie**  
2024002870



Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn.

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 16 februari 2024  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer 2023021475  
Volgnummer 2023035714  
Contactpersoon E. de Groot, plaatsvervangend secretaris WAR-CG

Auteur(s) mw. F. Tarrahi  
mw. S. de Vries

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

- 1.1 Aanleiding 9
- 1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

- 2.1 Vraagstelling 15
- 2.2 Zoekstrategie 18
- 2.3 Selectiecriteria 18

#### **3 Resultaten 19**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 19
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19
- 3.3 Gunstige effecten interventie 21
- 3.4 Ongunstige effecten 24
- 3.5 Ervaring 26
- 3.6 Toepasbaarheid 27
- 3.7 Gebruiksgemak 28

#### **4 Eindbeoordeling 31**

- 4.1 Bespreking relevante aspecten 31
- 4.2 Eindconclusie 32

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33**

- 5.1 Oud advies 33
- 5.2 Nieuw advies 33

#### **Bijlage 1: Zoekstrategie 35**

#### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37**

#### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

#### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41**

#### **Bijlage 5: Baseline tabellen 43**

#### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias, Barberio et al 45**

#### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47**

#### **Bijlage 8: Overzicht CDAI 51**

### **Literatuur 53**





## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
5-ASA	5-aminosalicylzuur
AP-score	Abdominale pijn-score
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBG	College ter Beoordeling Geneesmiddelen
CD	Ziekte van Crohn
CDAI	Crohn's disease activity index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMET	Core Outcome Measures in Effectiveness Trials
CRP	C-reactive protein
CU	Colitis ulcerosa
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
EQ-5D	EuroQoL- 5dimension
FMS	Federatie medisch specialisten
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IBD	Inflammatoire darmaandoeningen
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IFN-gamma	Interferon gamma
IL-	Interleukine-
JAK	Janus Kinase
MACE	Major adverse cardiovascular event
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NAFLD	Niet -alcoholische leververvetting
NMA	Netwerk meta-analyse
OLE	Open label extensie
PROMs	Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SF	Stoelfrequentie
SF-36	36-item Short Form Survey
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TNF-alfa	Tumor necrose factor alfa



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (CD) na falen op, of contra-indicatie/intolerantie voor een biologisch geneesmiddel. Upadacitinib is daarbij vergeleken met vedolizumab en ustekinumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Het bewijs voor de beoordeling van upadacitinib komt uit de placebogecontroleerde registratiestudies U-EXCEED, U-EXCEL en U-ENDURE, en uit de systematische review en netwerk-meta analyse (NMA) waarin onder andere upadacitinib en de vergelijkende behandelingen worden geanalyseerd op het eindpunt klinische remissie. U-EXCEED en U-EXCEL zijn fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies van 12 weken naar de effectiviteit en veiligheid van upadacitinib inductiebehandeling (45 mg) bij patiënten met matig tot ernstig actieve CD, na eerder falen op conventionele behandeling of biologische geneesmiddelen, hierna biologicals. Het belangrijkste verschil tussen U-EXCEED en U-EXCEL is de plaats van upadacitinib; in U-EXCEED zijn alleen patiënten geïncubeerd die refractair voor biologicals zijn, waar in U-EXCEL ook biological-naïeve patiënten zijn geïncubeerd. Patiënten met respons in deze inductiestudies kregen de mogelijkheid door te stromen naar de 52-weeken, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde U-ENDURE onderhoudsstudie. In deze studie werden patiënten behandeld met upadacitinib 30 mg, of upadacitinib 15 mg.

In de registratiestudies bleek upadacitinib ten opzichte van placebo effectief in het induceren en onderhouden van zowel klinische als endoscopische remissie. Tijdens de inductiebehandeling in respectievelijk U-EXCEED en U-EXCEL, was het verschil tussen patiënten behandeld met upadacitinib en placebo met betrekking tot endoscopische remissie 16% tot 20% in het voordeel van upadacitinib. De kwaliteit van leven verbeterde met respectievelijk 22 tot 24 punten op de ziektespecifieke vragenlijst in de groep behandeld met upadacitinib. Daarmee zijn de behandelresultaten van upadacitinib vergelijkbaar in patiënten die biological-naïef of biological-refractair zijn. In de onderhoudsbehandeling was het verschil in patiënten die endoscopische remissie bereikten 14% in het voordeel van upadacitinib 15 mg vergeleken met placebo. Voor upadacitinib 30 mg was dit 24%. Verder bereikte in de onderhoudsbehandeling een groter gedeelte van de patiënten behandeld met 30 mg upadacitinib langdurige en diepe remissie.

In de NMA van Barberio et al. zijn upadacitinib, ustekinumab en vedolizumab vergeleken op het eindpunt klinische remissie. Een vergelijking op de overige cruciale uitkomstmaten (endoscopische remissie en kwaliteit van leven) was niet mogelijk, aangezien deze uitkomsten voor ustekinumab en vedolizumab niet of alleen exploratief zijn bepaald. Op basis van de uitkomsten hiervan en de kwaliteit van het bewijs concludeert het Zorginstituut dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen upadacitinib en ustekinumab en tussen upadacitinib en vedolizumab in het bereiken en behouden van klinische remissie.

Wat betreft de ongunstige effecten is het bijwerkingenprofiel van upadacitinib vergelijkbaar met ustekinumab en vedolizumab. Het is door de kwaliteit van het

bewijs echter onzeker of upadacitinib tot klinisch relevant meer stakers leidt vergeleken met ustekinumab en vedolizumab. Daarnaast dient er rekening te worden gehouden met het mogelijk verhoogde risico op maligniteiten, MACE en ernstige infecties. Deze risico's zijn door het Europees medicijnagentschap aangewezen als groepseffecten bij de januskinase-remmers.

Ten slotte is de ervaring met upadacitinib voldoende, en vergelijkbaar met vedolizumab. Upadacitinib is de eerste behandeling met een orale toedieningsvorm voor de beoogde doelgroep.

Op basis van de vergelijkbare gunstige en ongunstige effecten, de vergelijkbare ervaring en patiëntvriendelijkere toedieningsvorm voldoet upadacitinib bij de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CD na falen op, of contra-indicatie/intolerantie voor een biologisch geneesmiddel aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van de beschikbare gegevens heeft upadacitinib een gelijke waarde met ustekinumab en vedolizumab.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 4 december 2023.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van upadacitinib bij de ziekte van Crohn (CD) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam upadacitinib (Rinvoq®) tabletten met gereguleerde afgifte</i></p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> Upadacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel ('biological').<sup>[1]</sup></p>
<p><i>Claim van de registratiehouder:</i> De registratiehouder claimt een gelijke waarde voor upadacitinib ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met ustekinumab en vedolizumab voor volwassen patiënten met matige tot ernstig actieve CD, na falen op behandeling met een biological.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i></p> <p><b>Inductie</b> 45 mg eenmaal daags gedurende 12 weken. Bij patiënten die na de aanvankelijke inductie geen voldoende therapeutisch voordeel hebben bereikt, kan overwogen worden de inductie met nog eens 12 weken te verlengen met een dosis van 30 mg eenmaal daags.</p> <p><b>Onderhoud</b> De aanbevolen onderhoudsdosering upadacitinib is 15 mg of 30 mg eenmaal daags, afhankelijk van de toestand van de individuele patiënt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Een dosis van 15 mg is aanbevolen voor patiënten die een hoger risico hebben op veneuze trombo-embolie (VTE), <i>major cardiovascular events</i> (MACE) en maligniteiten. Een dosis van 15 mg is ook aanbevolen bij patiënten van 65 jaar en ouder, en bij patiënten die een sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmer krijgen (bijvoorbeeld ketoconazol of claritromycine).</li><li>- Een dosis van 30 mg eenmaal daags kan passend zijn voor patiënten met een hoge ziektelast maar zonder hoger risico op VTE, MACE en maligniteiten, en voor patiënten die bij een dosis van 15 mg eenmaal daags niet voldoende baat hebben.</li></ul> <p>De laagst effectieve dosis die nodig is voor het aanhouden van de respons moet worden gebruikt.<sup>[2]</sup></p>
<p><i>Samenstelling:</i> Elke tablet met verlengde afgifte bevat upadacitinib-hemihydraat, overeenkomend met 15 mg / 30 mg / 45 mg upadacitinib.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> Upadacitinib is een selectieve en reversibele remmer van janus-kinase (JAK). JAK's zijn intracellulaire enzymen die cytokine of groeifactorsignalen overbrengen die betrokken zijn bij een breed scala aan celprocessen, waaronder inflammatoire responsen. De JAK-familie van enzymen heeft vier leden: JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2. Deze werken in paren om signaaltransducers en activators van transcriptie (STAT's) te fosforyleren en te activeren. Deze fosforylering moduleert op zijn beurt de genexpressie en celfunctie. JAK1 is belangrijk voor inflammatoire cytokine-signalen, en JAK3-signalen spelen een rol bij immuunsurveillance en de</p>

lymfocytfunctie. In humane cellulaire assays remt upadacitinib preferentieel de signalering door JAK1 of JAK1/3 boven cytokinereceptoren die via JAK2-paren signaleren. Het remmen van JAK1 met upadacitinib moduleert de signaaloverdracht van de JAK-afhankelijke cytokinen die ten grondslag ligt aan de inflammatoire last en tekenen en symptomen van inflammatoire darmziekten.<sup>[2]</sup>

*Bijzonderheden:*

Voor het beoordelen van de relatieve effectiviteit van upadacitinib wordt er in het rapport vergeleken met vedolizumab en ustekinumab. Voor beide vergelijkende geneesmiddelen geldt dat deze hun intrede in het basispakket hebben gemaakt zonder de beoordeling van de stand van de wetenschap en de praktijk door het Zorginstituut. Upadacitinib is door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Inflammatoire darmaandoeningen (IBD) is een overkoepelende term voor chronische ziekten met ontstekingen in de darm. Twee veelvoorkomende darmontstekingsziekten zijn de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU). Bij CU zitten de ontstekingen met name in de dikke darm. Bij CD zitten de ontstekingen of zweren met name in (een gedeelte van) de dunne darm, de dikke darm of de endeldarm. Deze kunnen echter in het hele spijsverteringskanaal voorkomen.<sup>[3]</sup>

De pathogenese bij CD is multifactorieel. Een verstoord immuunsysteem, een afwijkende darmflora, genetische aanleg en omgevingsfactoren spelen allen een rol in het ontstaan en in stand houden van de aandoening. Kenmerkend voor CD is het wisselende patroon van opvlammingen en rustige periodes. Weefselontstekingen, veroorzaakt door een ongeremde immuunrespons tegen luminale bacterie antigenen vormen de basis voor een opvlamming van de aandoening. Door deze weefselontstekingen ontstaan er onder andere hyperactieve T-cellen en B-cellen. Deze leiden tot een overproductie van cytokines en integrines, waaronder interleukine-12 (IL-12), interleukine-23 (IL-23), tumor necrose factor-alfa (TNF-alfa) en interferon-gamma (IFN-gamma). Het resultaat is een in stand gehouden ontsteking, die onbehandeld de verschillende lagen van de darmwand kan aantasten om vervolgens andere aangrenzende organen aan te tasten.<sup>[4]</sup>

#### Classificatie van de aandoening

Classificatie van CD geschiedt op basis van de Montreal classificatie. Deze classificatie houdt rekening met de leeftijd bij diagnose, de lokalisatie van de inflammatie, en het fenotype, zoals weergegeven in figuur 1.<sup>[5]</sup> De classificatie van het type CD bepaalt samen met de ziekteactiviteit het behandelplan.

Criteria

---

**Age at Diagnosis (A)**

A1: 16 years or less

A2: 17–40 years

A3: 40 years or more

**Localization (L)**

L1: Terminal Ileum

L2: Colon

L3: Ileocolonic

**Behavior (B)**

B1: Not stenting, non-penetrating

B2: Stenting

B3: Penetrating

B1p: Not stenting, non-penetrating + perianal fistula

B2p: stenting + perianal fistula

B3p: penetrating + perianal fistula

Figuur 1. Classificatie van CD op basis van de Montreal classificatie. [6]

Fenotypering van de aandoening

Bij CD wordt er onderscheid gemaakt tussen drie verschillende fenotypes: inflammatoir, strictuuraanwezigheid en fistelaanwezigheid. Bij het inflammatoire fenotype is er sprake van ontstekingen in het maagdarmkanaal, maar er is geen bewijs voor strictuur- of fistelaanwezigheid. Wanneer de ontstekingen bij het inflammatoire fenotype leiden tot fibrose en vernauwingen in de luminale darmwand, wordt er gesproken over strictuuraanwezigheid. De fibrose die is ontstaan en de daarop volgende structuurveranderingen zijn onomkeerbaar zonder chirurgische ingrepen. Fistels kunnen zich ontwikkelen wanneer de luminale darmwand dusdanig is aangetast dat er kanaaltjes gevormd kunnen worden tussen de darmen en alle aangrenzende organen. Wanneer deze kanalen, d.w.z. de fistels, echter een aangrenzend orgaan niet kunnen bereiken, ontstaan er intra-abdominale abscessen.[6]

1.2.2

*Symptomen en ernst*

De symptomen van CD variëren afhankelijk van de ernst, de lokalisatie en het ziektebeeld (fenotype) van de aandoening. De meest voorkomende symptomen zijn abdominale pijn en diarree. Vermoeidheid, onverklaarbaar gewichtsverlies en koorts kunnen aanvullend voorkomen.[3] De karakteristieke symptomen van CD worden het meest gezien bij het inflammatoire fenotype.[4]

Patiënten met stricturen kunnen last hebben van darmobstructie. Dit wordt gekenmerkt door de afwezigheid van winderigheid en darmbewegingen, samen met misselijkheid en braken.[4] Abscessen veroorzaken systemische symptomen zoals acute en hevige abdominale pijn, koorts en rillingen. In dat geval is er sprake van perianale betrokkenheid. Perianale betrokkenheid wordt gezien als een complicatie bij CD. Dit komt voor in ongeveer 10% tot 15% van de patiënten.[7, 3, 4]

De kwaliteit van leven bij patiënten met CD is significant lager vergeleken met de algemene bevolking. In een groot Nederlands cohort werden de algehele gezondheid en de vitaliteit lager gewaardeerd door patiënten met CD. Daarnaast wordt de kwaliteit van leven sterk negatief beïnvloed door de periodieke opvlammingen die men kan ervaren bij CD, en door ziektedagen die als gevolg van de symptomen



worden opgenomen. [7]

Het risico op comorbiditeiten is verhoogd bij patiënten met CD. Ongeveer 6% tot 38% van de patiënten ervaart een extra-intestinale manifestatie, waaronder gewrichtsaandoeningen, dermatologische en oftalmologische afwijkingen, en niet – alcoholische leververvetting (NAFLD). [7]

#### Indeling van de ernst

De ernst van CD wordt bepaald aan de hand van de *Crohn's disease activity index* (CDAI), en uitgedrukt in termen van mild tot ernstig actieve CD. De CDAI score loopt in een schaal van 0 tot 600, waarbij een hogere score betekent dat de patiënt ernstiger aangedaan is. Om de CDAI score te bepalen houdt de patiënt gedurende 7 dagen een dagboek bij en scoort zichzelf op verschillende gewogen domeinen, waaronder abdominale pijn, extra-intestinale complicaties, en vloeibare stoelgang. Het totaal van de gewogen domeinen vertaalt zich vervolgens naar de termen die de ernst van de aandoening op dat moment uitdrukken. De term mild tot matige ziekteactiviteit wordt doorgaans gezien als een CDAI score < 220. De term matige tot ernstige ziekteactiviteit wordt doorgaans gezien als een CDAI score > 220. Een compleet overzicht van de CDAI is te vinden in bijlage 8. [8]

#### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van IBD in het algemeen, en CD specifiek, is hoger in landen met een hoog gemiddeld inkomen, en landen die een economische bloei doormaken. Binnen Europa bestaan er daardoor grote verschillen in de prevalentie, waarbij Nederland de koploper is met 331 per 100.000 inwoners. [7] CD komt vaker voor bij vrouwen, en 20% tot 25% van de patiënten is jonger dan 20 jaar. [9]

#### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Het doel van de behandeling bij CD is het induceren en behouden van de rustige fase, de remissie. De invulling van de behandeling bij CD is mede afhankelijk van de ernst van de aandoening. Deze staat beschreven in de behandelrichtlijn 'Inflammatoire darmziekten bij volwassenen' van de Federatie Medisch Specialisten (FMS), en de internationale ECCO-EFCCA richtlijn. In de richtlijnen wordt onderscheid gemaakt tussen de inductiebehandeling, de onderhoudsbehandeling, de behandeling van perianale fistels en de behandeling van ziekteactiviteit die geïsoleerd voorkomt in het bovenste gedeelte van het maagdarmsstelsel. De medicamenteuze adviezen uit beide richtlijnen komen grotendeels overeen. De behandelrichtlijn van de FMS verduidelijkt de adviezen van de internationale richtlijn in een aantal gevallen voor de Nederlandse situatie. [10, 3]

#### Inductiebehandeling

De eerste behandeloptie bij milde tot matig actieve CD is budesonide in een lokale toedieningsvorm. Dit is alleen een mogelijkheid wanneer het aangedane deel van het maagdarmsstelsel zich beperkt tot het ileum en het colon ascendens. [10, 3]

Systemische corticosteroïden worden aangeraden bij matig tot ernstig actieve CD. De richtlijn van het FMS voegt hier verder aan toe dat het starten van een immunosuppressivum tijdens de inductiebehandeling met een systemische corticosteroïde aangeraden is. [3]

Wanneer therapie met systemische corticosteroïden onvoldoende respons geeft, worden TNF-alfa remmers ingezet. Binnen deze klasse is er geen voorkeur. De keuze is afhankelijk van de wens van de patiënt, de kosten en de beschikbaarheid van de verschillende middelen. Wanneer patiënten ook op TNF-alfa remmers niet

voldoende reageren, zijn ustekinumab of vedolizumab aangeraden. In het uiterste geval, waarin patiënten niet reageren op medische behandelingen, dient een operatie te worden overwogen.

Verder hebben antibiotica een aangewezen plek voor het behandelen van ziektecomplicaties zoals sepsis en bacteriële overgroei, maar is het immunomodulerende effect onbekend en hebben ze daarom geen plek in het induceren van remissie. Ten slotte is monotherapie met thiopurines, en preparaten met 5-aminosalicylzuur (5-ASA) afgeraden voor het induceren van remissie bij CD. [3, 10]

#### Onderhoudsbehandeling

De onderhoudsbehandeling van CD is afhankelijk van de gebruikte middelen om in remissie te komen. Wanneer patiënten steroïdeafhankelijk zijn, dat wil zeggen, wanneer patiënten een opvlamming krijgen kort na het afbouwen of staken van de systemische steroïde in de inductiebehandeling, zijn azathioprine en 6-mercaptopurine aangeraden als eerste keus middelen. Parenteraal methotrexaat kan ook ingezet worden. Dit is echter geen eerste keus middel, aangezien er betrekkelijk weinig bekend is over het effect van onderhoudstherapie met methotrexaat. [3, 10]

Wanneer een TNF-alfa remmer is gebruikt voor het induceren van remissie, is het aangeraden om therapie voort te zetten in de onderhoudsfase. Dit geldt ook voor vedolizumab en ustekinumab. [3, 10]

#### Perianale fistels

Voor de inductie- en onderhoudsbehandeling bij perianale fistels wordt het gebruik van een TNF-alfa remmer aangeraden. De richtlijnen spreken hierbij een voorkeur uit voor infliximab. Wanneer patiënten antistoffen vormen tegen infliximab, kan adalimumab overwogen worden. Er lijkt geen plek voor combinatietherapie van een immunomodulator en een TNF-alfa remmer bij de behandeling van perianale fistels. Echter, bij luminale ziekteactiviteit en perianale fistels, kan een combinatiebehandeling wel overwogen worden ter vermindering van de kans op het vormen van antistoffen. Er is nog geen bewijs voor de effectiviteit van ustekinumab en vedolizumab bij de behandeling van perianale fistels. [3, 10]

#### Proximale ziekteactiviteit

Er is sprake van proximale ziekteactiviteit wanneer de ontstekingen zich met name in de slokdarm, maag of duodenum bevinden. Omdat medicamenteuze behandeling bij proximale ziekteactiviteit weinig is onderzocht in klinische studies, wordt er uitgegaan van expertopinie voor het opstellen van een behandelplan. [3, 10]

#### Vergelijkende behandeling

Gezien upadacitinib specifiek is geregistreerd bij patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel ('biological') verwacht het zorginstituut dat de plaats van upadacitinib bij CD overeen komt met de huidige plek van ustekinumab en vedolizumab. Deze middelen zijn daarom de vergelijkende behandeling.



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet upadacitinib (Rinvoq®) vergeleken met vedolizumab en ustekinumab bij matig tot ernstig actieve CD na falen op, of intolerantie/contra-indicatie voor een biologisch geneesmiddel (biological) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten van 18 jaar en ouder met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn, na falen op of contra-indicatie/intolerantie voor een biologisch geneesmiddel (biological).
Interventie	Upadacitinib
Controle-interventie	Vedolizumab of ustekinumab
Cruciale uitkomsten	<i>Gunstige effecten:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- Klinische remissie en endoscopische respons</li><li>- Klinische en endoscopische remissie</li><li>- Kwaliteit van leven</li></ul> <i>Ongunstige effecten:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten</li><li>- Incidentie stakers door interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Volgens de richtlijn van het Europees Medicijn Agentschap (EMA) voor onderzoek in inflammatoire darmaandoeningen, kan de follow-up duur verschillen afhankelijk van het beoogde doel van de behandeling. [11] Voor upadacitinib geldt dat het middel kan worden ingezet voor de inductiebehandeling evenals de onderhoudsbehandeling. Doorgaans duurt inductie 8 – 12 weken. Voor de onderhoudsbehandeling wordt 52 weken aangehouden.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, geblindeerde, gecontroleerde studie passend is voor het aantonen van de effectiviteit en veiligheid van upadacitinib bij patiënten met matig tot ernstig actieve CD.

### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

#### *Cruciale uitkomstmaten*

Het algemene doel bij het behandelen van CD is het induceren en behouden van remissie. De definitie van remissie is echter variabel, en is onder meer afhankelijk van de patiënt-specifieke opgestelde behandeldoelen. Het internationale, multidisciplinaire initiatief CORE-IBD heeft als onderdeel van de *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)* groep een consensusartikel gepubliceerd over de relevante uitkomstmaten bij IBD.<sup>[12]</sup> De adviezen uit dit initiatief zijn vergelijkbaar met de adviezen uit de richtlijn van het EMA voor 'Onderzoek naar medicamenteuze behandeling bij CD'.<sup>[11]</sup>

#### *Klinische remissie en endoscopische respons*

Het verminderen van de symptomen bij CD vertaalt zich naar een klinische *respons*. Het behalen van klinische *remissie* geeft aan dat de symptomen van de patiënt in rust zijn. In klinische studies voor CD wordt doorgaans de CDAI gebruikt om de klinische respons te meten. Echter wordt het meten van de CDAI score in de klinische praktijk weinig gebruikt voor het evalueren van de behandeling. Daarnaast blijkt de index een lage reproduceerbaarheid te hebben, omdat de componenten van de index verschillend geïnterpreteerd kunnen worden door verschillende behandelaren. De EMA-richtlijn ziet de CDAI daarom niet als op zichzelf staande uitkomstmaat, en adviseert dat er nieuwe, patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) opgesteld en gevalideerd dienen te worden, waarbij ten minste de stoelfrequentie (SF) en abdominale pijn (AP)-score worden gemeten.<sup>[11]</sup> Omdat SF en AP echter wel componenten van de CDAI zijn, stelt CORE-IBD dat de CDAI-score wel als onderdeel van een samengestelde uitkomstmaat kan worden gebruikt. In de samengestelde uitkomst van 'klinische remissie en endoscopische respons' volstaat het dus om de CDAI score te gebruiken voor het definiëren van klinische remissie. Hieronder wordt een CDAI-score van <150 verstaan.<sup>[12]</sup>

Waar de klinische respons een effect op de symptomen weergeeft, representeert de endoscopische respons een effect op de inflammatoire ziekteactiviteit. De gouden standaard voor het meten hiervan is logischerwijs endoscopie. Echter, dit meetinstrument is invasief voor de patiënt en het meten van de biomarkerrespons kan vaak ook al een indicatie geven van het effect van de behandeling op de inflammatoire ziekteactiviteit. Voor het meten van de endoscopische respons wordt er in de beoordeling daarom uitgegaan van endoscopie, gekwantificeerd middels de Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) of het meten van de biomarkers C-reactive protein (CRP) en fecaal calprotectine.<sup>[12]</sup> Met SES-CD wordt gekeken naar de aanwezigheid van zweren, evenals de grootte, het oppervlakte en de aanwezigheid van vernauwingen rondom de zweer.<sup>[13]</sup> Voor de biomarkers geldt dat fecaal calprotectine en serum CRP het meest correleren met de inflammatoire ziekteactiviteit.<sup>[14]</sup>

Calprotectine is een antimicrobieel eiwit dat wordt uitgescheiden door neutrofielen. Dit gebeurt als reactie op ontstekingen in het lichaam en bacteriële infecties. Calprotectine wordt ook in serum en speeksel gevonden wanneer er sprake is van een ontsteking. Serum calprotectine correleert echter nauwelijks met endoscopische ziekteactiviteit, waar fecaal calprotectine dat wel doet. De sensitiviteit van fecaal calprotectine bij CD is 88% - 95% en de specificiteit is 79% - 91%.<sup>[15]</sup> CRP wordt voornamelijk geproduceerd door hepatocyten in de lever als onderdeel van de acute ontstekingsrespons. De productie wordt gestimuleerd door IL-6 en wordt versterkt door TNF-alfa en IL-1. Verhoogde CRP concentraties komen vaker voor bij CD dan bij CU. Verder correleert de CRP-concentratie, met een sensitiviteit van 49% en een specificiteit van 92%, minder met de SES-CD score vergeleken met fecaal

calprotectine. <sup>[16]</sup> Het meten van de combinatie van serum CRP en fecaal calprotectine is daarom aanbevolen. <sup>[12]</sup> Voor de inductiebehandeling wordt endoscopische *respons* gedefinieerd als:<sup>[12]</sup>

- Een vermindering van de SES-CD score >50% vergeleken met de start van de behandeling
- Een vermindering van de serum CRP concentratie > 50% vergeleken met de start van de behandeling
- Een vermindering van de fecaal calprotectine concentratie >50% vergeleken met de start van de behandeling

Klinische relevantiegrens: In de literatuur is geen klinische relevantiegrens gevonden voor de samengestelde uitkomstmaat.

#### Klinische en endoscopische remissie

In de inductiebehandeling wordt getracht klinische *remissie* en endoscopische *respons* te behalen. Naast het behouden van klinische remissie, wordt er in de onderhoudsbehandeling getracht endoscopische remissie te bereiken. Klinische remissie wordt hierbij net als in de inductiebehandeling gedefinieerd als een CDAI score <150. Endoscopische remissie kan gedefinieerd worden als de afwezigheid van zweren, met een CRP concentratie <5 mg/L. <sup>[11, 12]</sup>

Klinische relevantiegrens: In de literatuur is geen klinische relevantiegrens gevonden voor (aanhoudende) remissie.

#### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven wordt als cruciaal geacht bij de beoordeling van upadacitinib voor CD. Deze kan gemeten worden aan de hand van de ziekte specifieke *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), en de algemene 36-item Short Form Survey (SF-36) en de EuroQoL-dimension (EQ-5D) vragenlijst. De IBDQ omvat 32 items in de domeinen: darm symptomen, systemische symptomen, emotioneel functioneren en sociaal functioneren. Iedere vraag wordt gescoord op een 7-punt schaal met 1 als laagste en 7 als hoogste score. De totaalscore loopt van 32 tot 224 punten. Een hogere score impliceert een betere kwaliteit van leven. Alhoewel niet gevalideerd, wordt een verbetering van 16 punten ten opzichte van baseline gezien als klinisch relevant.<sup>[17]</sup> Daarnaast wordt een totaalscore van 170 punten of hoger gezien als klinische remissie. Volledige normalisatie van kwaliteit van leven is gedefinieerd als  $\geq 210$  punten op de IBDQ. Voor de EQ-5D en SF-36 vragenlijsten is geen definitie van klinische remissie gevonden in de literatuur. <sup>[18]</sup>

Klinische relevantiegrens: In de literatuur is geen gevalideerde klinische relevantiegrens gevonden.

#### Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige (graad 3-5) interventie-gerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

#### Stakers ten gevolge van ongunstige effecten

De incidentie stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze

waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

#### *Overige uitkomstmaten*

##### Langdurige remissie

Door de afwisselende fasen van opvlammingen en rustige periodes die karakteristiek zijn voor CD, is het van belang om zo lang mogelijk in remissie te blijven. Om langdurige remissie te constateren wordt er gekeken naar de incidentie van patiënten in klinische studies die in de inductiefase in remissie komen en nog steeds in remissie zijn aan het einde van de onderhoudsfase. <sup>[12, 14]</sup>

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over upadacitinib en placebo, vedolizumab, ustekinumab bij de ziekte van Crohn. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde, gepubliceerde klinische studies en (netwerk) meta-analyses waarin upadacitinib met vedolizumab, ustekinumab of met placebo wordt vergeleken wat betreft effectiviteit en veiligheid bij patiënten met matig tot ernstig actieve CD.
- Registratiestudies voor vedolizumab en ustekinumab.

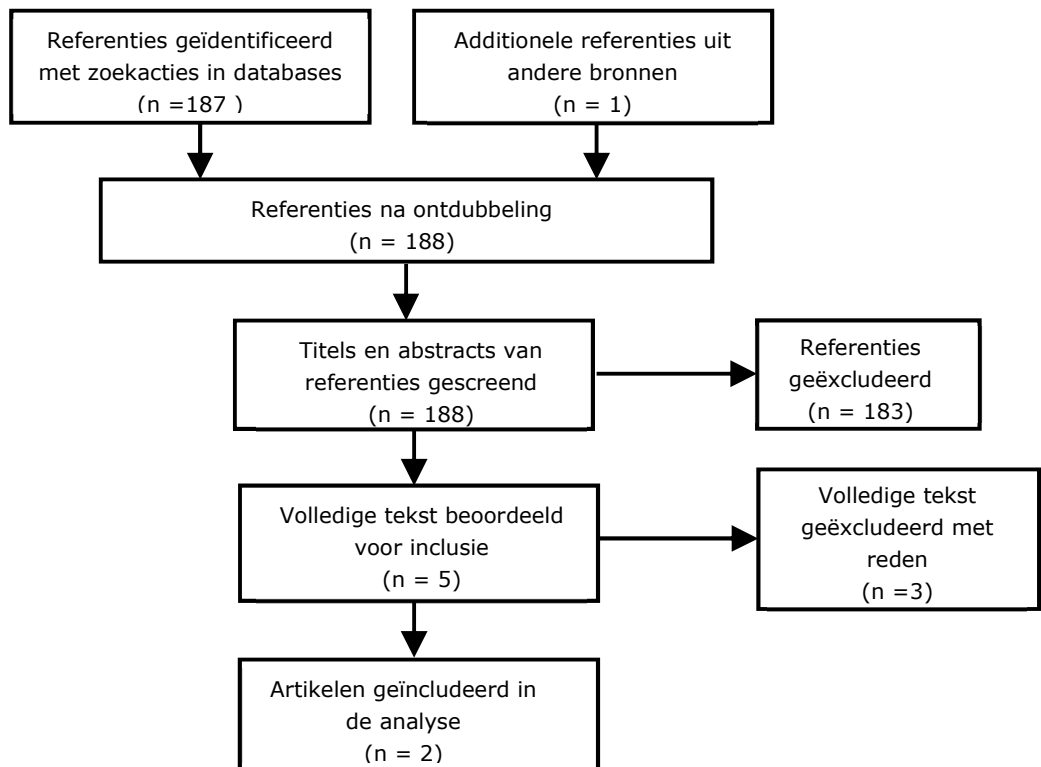
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Posterpresentaties en gepubliceerde abstracts voor congressen.
- Studies waarbij patiënten met lichte tot matige actieve CD zijn geïnccludeerd.
- Studies, anders dan de registratiestudies, met vedolizumab en ustekinumab waarbij de middelen worden vergeleken met placebo.

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 187 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Het effect van upadacitinib, evenals de vergelijkende behandeling vedolizumab en ustekinumab, is onderzocht voor zowel de inductiebehandeling als de onderhoudsbehandeling. Voor upadacitinib zijn deze behandelingen in hetzelfde artikel gepubliceerd (Loftus et al, 2023).<sup>[19]</sup> Daarnaast is een meta-analyse geïncludeerd waarin upadacatinib wordt vergeleken met ustekinumab (Barberio et al, 2023).<sup>[20]</sup>

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### *Effectiviteitsstudies upadacitinib<sup>[19]</sup>*

De inductiebehandeling met upadacitinib is onderzocht in de U-EXCEED en de U-EXCEL studie. Dit zijn fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie naar de effectiviteit en veiligheid van upadacitinib inductiebehandeling (45 mg) bij patiënten met matig tot ernstig actieve CD, na eerder falen op conventionele behandeling of biologicals. Het belangrijkste verschil



tussen U-EXCEED en U-EXCEL is de plaats van upadacitinib; in U-EXCEED zijn alleen patiënten geïncludeerd die refractair voor biologicals zijn, waar in U-EXCEL ook biological-naïeve patiënten zijn geïncludeerd. Patiënten dienden 18-75 jaar oud te zijn, met een bevestigde diagnose van matig tot ernstig actieve (CDAI score 220-450) CD op basis van de stoelfrequentie, abdominale pijn-score of de SES-CD score. Randomisatie was gestratificeerd op basis van baselijncorticosteroïd gebruik (ja of nee), endoscopische ziektelast (SES-CD <15 of ≥15) en aantal eerdere biologische behandelingen (0, 1, >1). Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar 45 mg oraal upadacitinib en placebo voor een periode van 12 weken. Het primaire eindpunt van beide studies was een samengesteld eindpunt van klinische remissie en endoscopische respons. Secundaire uitkomsten waren klinische remissie (gerapporteerd als CDAI, en gerapporteerd als SF en APS), endoscopische remissie, steroïdevrije klinische remissie, verandering in kwaliteit van leven t.o.v. baseline (gemeten met FACIT-F en IBDQ). [19]

Patiënten zonder klinische respons op week 12 werden verder behandeld gedurende een aanvullende periode van 12 weken (in U-EXCEED kregen deze patiënten 45 mg upadacitinib, in U-EXCEL kregen de placebo non-responders 45 mg upadacitinib, en upadacitinib non-responders kregen 30 mg). Patiënten met respons (in week 12, of aanvullend in week 24) kregen de mogelijkheid door te stromen naar de 52-weeken, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde U-ENDURE onderhoudsstudie. Hier werden patiënten 1:1:1 gerandomiseerd naar 15 mg (N=169), 30 mg (N=168) of placebo (N=165) eenmaal daags tot een periode van 52 weken. De primaire eindpunten van de onderhoudsstudie waren gelijk aan de inductiestudies. Aanvullende eindpunten waren behoud van klinische remissie, mucosale heling en diepe remissie. Behoud van klinische remissie werd bepaald op week 52 bij patiënten die tijdens de inductiestudies al klinische remissie hadden bereikt. Mucosale heling werd gedefinieerd aan de hand van de SES-CD score, waarbij een subscore van 0 op het onderdeel zwerend oppervlak gezien werd als mucosale heling bij patiënten die voorheen een score van ≥1 hadden. Diepe remissie werd geconstateerd wanneer patiënten op week 52 zowel klinische als endoscopische remissie behaalden. [19]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

#### *Vergelijkende studies*

Er zijn geen direct vergelijkende klinische studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van upadacitinib tegenover ustekinumab of vedolizumab. Wel is er een systematische review en netwerk meta-analyse (NMA) gepubliceerd waarin de effectiviteit van biologicals en small molecule geneesmiddelen is onderzocht in de inductie en onderhoud van remissie bij matig tot ernstig actieve CD. In tegenstelling tot de in dit dossier gedefinieerde uitkomst 'bereiken klinische remissie' is er in de NMA gekeken naar bereiken en behouden van klinische remissie. Dit gebeurt op basis van de CDAI-score. In de onderhoudsbehandeling is gekeken naar het falen van behouden van klinische remissie ten tijde van het laatste meetmoment van de verschillende geïncludeerde studies. Voor het evalueren van de veiligheid is gekeken naar het totaal aantal bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, infecties en het aantal stakers door bijwerkingen. Voor upadacitinib zijn de U-EXCEED, U-EXCEL en U-ENDURE studies meegenomen in de NMA. [20]

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.*

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### Uitkomsten registratiestudies

Voor de beoordeling van upadacitinib is uitgegaan van een aantal cruciale uitkomstmaten, waaronder endoscopische remissie en kwaliteit van leven. Deze uitkomstmaten zijn wel meegenomen in de registratiestudies van upadacitinib, maar zijn in de studies van vedolizumab en ustekinumab niet of alleen exploratief meegenomen. Een vergelijking tussen upadacitinib en vedolizumab/ustekinumab is daarom alleen mogelijk op de uitkomstmaat klinische remissie, welke hierna besproken wordt. Tabel 2 geeft een overzicht van de uitkomsten uit de effectiviteitsstudies van upadacitinib wat betreft alle cruciale uitkomstmaten.

Tabel 2. Samenvatting resultaten effectiviteitsstudies upadacitinib.

	Inductie		Onderhoud	
	U-EXCEED: Upadacitinib (n=324) vs. Placebo (n=171)	U-EXCEL: Upadacitinib (n=350) vs. Placebo (n=176)	U-ENDURE (UPA 15): Upadacitinib (n=196) vs. Placebo (n=165)	U-ENDURE (UPA 30): Upadacitinib (n=168) vs. placebo (n=165)
Endo- scopische respons (95%-BI)	31,2 %** (25,5 - 37,0) <sup>a</sup>	33,0%** (26,2 - 39,9) <sup>a</sup>	21,0%** (13,6 - 28,4) <sup>a</sup>	33,7%** (26,0 - 41,3) <sup>a</sup>
Endo- scopische remissie (95%-BI)	16,8%** (12,0 - 21,6) <sup>b</sup>	21,8% ** (15,8 - 27,8) <sup>b</sup>	14,4%** (7,7 - 21,0) <sup>b</sup>	23,6%** (16,1 - 31,0) <sup>b</sup>
Kwaliteit van leven (95%-BI)	24,3** (17,2 - 31,5) <sup>c</sup>	21,8 ** (15,6 - 28,1) <sup>c</sup>	12,9 (4,3 - 21,4) <sup>c</sup>	18,1** (9,8 - 26,4) <sup>c</sup>
Langdurige remissie	-	-	31,6% ** (19,6 - 43,6) <sup>d</sup>	43,4%** (31,4 - 55,5) <sup>d</sup>
Diepe remissie	-	-	12,2%** (6,3 - 18,1) <sup>e</sup>	19,8%** (13,0 - 26,6) <sup>e</sup>

\*\* : P<0,001

- Endoscopische respons gedefinieerd als verschil in percentage patiënten met een afname in SES-CD van > 50% t.o.v. baseline, of een afname van ten minste 2 punten in SES-CD voor patiënten met een score van 4 bij baseline.
- Endoscopische remissie gedefinieerd als een verschil in percentage patiënten met een SES-CD score verlaging van >2 punten, geen subscore van 1 in de individuele componenten en een totale SES-CD score ≤4.
- Kwaliteit van leven gedefinieerd als gemiddelde verandering in IBDQ score vanaf baseline.
- Langdurige remissie gedefinieerd als verschil in percentage patiënten die op week 52

CDAI klinische remissie hadden en ook op week 0 van de onderhoudsfase in CDAI klinische remissie waren.

- e. Diepe remissie gedefinieerd als verschil in percentage patiënten die zowel CDAI klinische remissie als SES-CD endoscopische remissie hadden op week 52.

## **Upadacitinib versus ustekinumab**

### *Klinische remissie*

#### Inductiebehandeling

Het relatieve risico (RR) uit de NMA van Barberio et al. voor het eindpunt 'falen op inductie van klinische remissie' tussen upadacitinib en ustekinumab is 0,89 (95%-BI: 0,79 – 1,00) ten gunste van upadacitinib. <sup>[20]</sup> Er is geen sprake van een statistisch significant verschil tussen upadacitinib en ustekinumab. De puntschatter van 0,89 en het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval liggen binnen de uitgangswaarden voor het bepalen van de klinische relevantie (0,75-1,25).

Gradeconclusie: Er is geen klinisch relevant verschil (bewijs van hoge kwaliteit) in het induceren van klinische remissie tussen upadacitinib en ustekinumab.

#### Onderhoudsbehandeling

Voor het eindpunt 'falen op behoud van klinische remissie' is de RR tussen upadacitinib 30 mg en ustekinumab is 0,79 (95%-BI: 0,63 – 0,99) ten gunste van upadacitinib. <sup>[20]</sup> De puntschatter valt binnen de standaard klinische relevantiegrenzen. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist echter de ondergrens voor het bepalen van de klinische relevantie (0,75). Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid.

Voor upadacitinib 15 mg is de RR 0,96 (95%-BI: 0,78 – 1,19). <sup>[20]</sup> Zowel de puntschatter als het betrouwbaarheidsinterval liggen binnen de uitgangswaarden voor het bepalen van de klinische relevantie (0,75 – 1,25).

Gradeconclusie: Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in het behouden van klinische remissie tussen upadacitinib 30 mg en ustekinumab.

Er is geen klinisch relevant verschil (bewijs van hoge kwaliteit) in het onderhouden van klinische remissie tussen upadacitinib 15 mg en ustekinumab.

## **Upadacitinib versus vedolizumab**

### *Klinische remissie*

#### Inductiebehandeling

Voor het eindpunt 'falen op inductie van klinische remissie' is de RR voor upadacitinib ten opzichte van vedolizumab 0,82 (95%-BI: 0,72 – 0,92). <sup>[20]</sup> De puntschatter valt binnen de uitgangswaarden voor het bepalen van de klinische relevantie (0,75 – 1,25). De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de uitgangswaarde van 0,75 echter wel. Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in het induceren van klinische remissie tussen upadacitinib en vedolizumab.

#### Onderhoudsbehandeling

Voor het eindpunt 'falen op behoud van klinische remissie' is de RR voor upadacitinib 30 mg ten opzichte van vedolizumab 0,77 (95%-BI: 0,61 – 0,97). <sup>[20]</sup> De puntschatter ligt binnen de uitgangswaarden voor het bepalen van de klinische relevantie (0,75 – 1,25). De onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval kruist

de uitgangswaarde van 0,75 echter wel. Er is daarom sprake van onnauwkeurigheid. De RR voor upadacitinib 15 mg ten opzichte van vedolizumab is 0,95 (95%-BI: 0,77 – 1,17). Zowel de puntschatter als het betrouwbaarheidsinterval vallen binnen de standaard klinische relevantiegrenzen.

Gradeconclusie: Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in het behouden van klinische remissie tussen upadacitinib 30 mg en vedolizumab.

Er is geen klinisch relevant verschil (bewijs van hoge kwaliteit) in het onderhouden van klinische remissie tussen upadacitinib 15 mg en vedolizumab.

### 3.3.1 Overige overwegingen

#### Langdurige remissie

Hoewel het bereiken van klinische remissie bij CD goed onderzocht is, is er daarentegen nog weinig bekend over het behouden van remissie gedurende een periode langer dan 52 weken. Uit de systematische review van Janssen et al., 2023, blijkt dat behouden remissie in geen van de gepubliceerde klinische studies naar de effectiviteit van geneesmiddelen bij CD is gerapporteerd voor alle behandeldoelen van CD. [14] Voor upadacitinib loopt er een open label extensie (OLE) studie naar de langetermijneffecten van upadacitinib bij matig tot ernstig actieve CD. De studie is een vervolg op de fase 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde CELEST studie naar de effectiviteit van verschillende doseringen en afgiftevormen van upadacitinib. De duur van CELEST OLE is gepland voor 96 maanden. De meest recente analyse is de analyse op 30 maanden, waarbij er gegevens zijn verzameld over klinische en endoscopische remissie, en kwaliteit van leven. In totaal zijn er 107 patiënten geïnccludeerd. Na 30 maanden was respectievelijk 61% van de patiënten die behandeld werd met upadacitinib 15 mg en 54% van de patiënten die behandeld werd met upadacitinib 30 mg nog steeds in klinische remissie. Endoscopische remissie was over een periode van 24 maanden behouden voor respectievelijk 68% en 69% van de patiënten behandeld met 15 mg en 30 mg upadacitinib. De kwaliteit van leven bleef stabiel over een periode van 30 maanden, waarbij meer patiënten verbetering ervaarden in de groep behandeld met 15 mg upadacitinib vergeleken met 30 mg upadacitinib. [12]

#### PROMs

In de beoordeling is gebruik gemaakt van de CDAI score en kwaliteit van leven als maten voor patiëntgerichte behandeldoelen. Zoals ook in § 2.1.2 benoemd is, is het gebruiken van de CDAI score als maat voor klinische remissie suboptimaal. In de effectiviteitsstudies van upadacitinib is, naast het bijhouden van de CDAI score ook gebruik gemaakt van de SF en AP-score. Klinische remissie is in samenspraak met de EMA gedefinieerd:

*"Per European Medicines Agency (EMA) regulatory scientific advice and analysis plan, clinical remission was defined as average daily liquid or very soft SF  $\leq 2.8$  and average daily APS  $\leq 1$ , neither worse than baseline ("SF/APS clinical remission")."*

Alhoewel deze uitkomstmaat niet bruikbaar is in de vergelijking van upadacitinib met de bestaande middelen (ustekinumab en vedolizumab), toont het gebruik van deze uitkomstmaten wel een gunstige verschuiving naar maten die relevanter zijn voor de patiënt. In de U-EXCEED studie behaalde 39,8% van de patiënten op upadacitinib klinische remissie volgens EMA-criteria, waar dit in de placebogroep 14,0% was. In de U-EXCEL studie behaalde 50,7% van de patiënten op upadacitinib klinische remissie volgens EMA-criteria, waar dit in de placebogroep 22,2% was. In

de onderhoudsstudie was een groter aandeel van de patiënten behandeld met 15 mg en 30 mg upadacitinib in remissie (15 mg: 22%, 30 mg: 32%). [19]

#### Kwaliteit van leven

Zoals eerder benoemd, is de kwaliteit van leven alleen in de registratiestudies van upadacitinib meegenomen als secundair eindpunt. Voor de vergelijkende behandelingen is dit voornamelijk exploratief meegenomen. Aangezien er daarmee geen valide vergelijking mogelijk is tussen de middelen, worden de uitkomsten wat betreft de kwaliteit van leven beschrijvend meegenomen in de beoordeling. In de inductiestudies van upadacitinib was het gemiddelde verschil ten opzichte van baseline in de kwaliteit van leven tussen de interventie- en placebogroep 22 – 24 punten, waar dat in de onderhoudsstudie 13 tot 18 punten was (tabel 2). Dit is gemeten met de ziektespecifieke IBDQ. In de inductiestudies van ustekinumab, was de verbetering in de interventiegroep 18 tot 29 punten, waar dat in de placebogroep 12 tot 15 punten was. In de onderhoudsfase werd echter een verslechtering waargenomen van de kwaliteit van leven. [21] Voor vedolizumab zijn de numerieke waarden niet gepubliceerd. In de registratiestudies wordt echter gesproken over een stabiele kwaliteit van leven. [22] Voor alle geneesmiddelen geldt dat deze de kwaliteit van leven in de inductiefase aanzienlijk verbeterden. Daarentegen is het effect van de behandeling in de onderhoudsfase wisselend. Dit is echter te verwachten, gezien patiënten bij inclusie in de verschillende studies een opvlamming van de aandoening hebben, wat gepaard gaat met belastende symptomen. De winst in de kwaliteit van leven is daarmee voornamelijk te behalen in de inductiefase en het behouden van deze winst in de onderhoudsfase is gewenst.

### 3.4 Ongunstige effecten

Tabel 3 vermeldt de meest voorkomende en de ernstige bijwerkingen van upadacitinib in vergelijking met vedolizumab en ustekinumab zoals beschreven in de SmPC's. [23-25]

In U-EXCEL werden acne (6,9%) en anemie (6,3%) het meest gemeld. In U-EXCEED werden nasofaryngitis (7,1%), hoofdpijn (6,2%), exacerbatie CD-klachten (5,9%) en bovensteluchtweginfecties (5,2%) het meest gemeld. In U-ENDURE werd exacerbatie van CD-klachten het meest gemeld, waarbij dit vaker werd gemeld in de groep patiënten die behandeld werd met 30 mg upadacitinib (30 mg: 58,0 events per 100 persoonsjaren, 15 mg: 12,0 events per 100 persoonsjaren). [19]

Tabel 3: Ongunstige effecten van upadacitinib vergeleken met ustekinumab en vedolizumab bij patiënten met CD.

	<i>upadacitinib</i> <sup>[2]</sup>	<i>ustekinumab</i> <sup>[26]</sup>	<i>vedolizumab</i> <sup>[27]</sup>
<i>Zeer vaak (≥1/10)</i>			
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweg-infecties		Nasofaryngitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie
<i>Ernstig</i>			

---

Overgevoeligheds-  
reacties met  
anafylaxie

---

## **Upadacitinib versus ustekinumab**

### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de registratiestudies met upadacitinib is er geen onderscheid gemaakt tussen wel en niet interventiegerelateerde ongunstige effecten. Data voor de ernstige ongunstige effect van ustekinumab komt uit 3 klinische studies met in totaal 843 patiënten, voor upadacitinib komt de data uit de 2 registratiestudies (U-EXCEL, U-EXCEED), met in totaal 674 patiënten. De RR voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten in de inductiebehandeling is 0,94 (95%-BI: 0,51 – 1,72) ten gunste van ustekinumab. <sup>[20]</sup> Er is geen statistisch significant verschil tussen upadacitinib en ustekinumab. De puntschatter valt binnen de klinische relevantiegrenzen (0,75 – 1,25), het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt deze grenzen aan beide kanten. Er is daarom sprake van (ernstige) onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat upadacitinib klinisch relevant verschilt in de incidentie van ernstige ongunstige effecten vergeleken met ustekinumab.

### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

De RR voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten in de inductiebehandeling is 0,15 (95%-BI: 0,02 – 1,03) ten gunste van ustekinumab. Er is geen sprake van een statistisch significant effect. Het aantal stakers op de onderhoudsbehandeling is niet bepaald. <sup>[20]</sup> De puntschatter ligt onder de uitgangswaarde van 0,75 voor het bepalen van klinische relevantie. De onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist deze klinische relevantiegrenzen en het betrouwbaarheidsinterval en is zeer breed door de lage aantallen stakers in de studies. Er is daarom sprake van (ernstige) onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Upadacitinib resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in klinisch relevant meer stakers ten opzichte van ustekinumab.

## **Upadacitinib versus vedolizumab**

### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Data voor de ernstige ongunstige effect van vedolizumab komt uit 3 klinische studies met in totaal 508 patiënten, voor upadacitinib komt de data uit de 2 registratiestudies (U-EXCEL, U-EXCEED). De RR voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten in de inductiebehandeling is 0,97 (95%-BI: 0,52 – 1,80) ten gunste van vedolizumab. <sup>[20]</sup> De puntschatter valt binnen de standaard klinische relevantiegrenzen, het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt deze grenzen aan beide kanten. Daarmee is er sprake van (ernstige) onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat upadacitinib klinisch relevant verschilt in de incidentie van ernstige ongunstige effecten vergeleken met ustekinumab.

### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

De RR voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten in de

inductiebehandeling is 0,26 (95%-BI: 0,08 - 0,87) ten gunste van vedolizumab. Het aantal stakers in de onderhoudsbehandeling is niet bepaald. <sup>[20]</sup> De puntschatter valt buiten de klinische relevantiegrenzen, het betrouwbaarheidsinterval kruist de ondergrens en is zeer breed door het lage aantal stakers in de studies. Daarmee is er sprake van ernstige onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Upadacitinib resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in klinisch relevant meer stakers ten opzichte van ustekinumab.

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

Het bijwerkingenprofiel van upadacitinib vergeleken met ustekinumab en vedolizumab is vergelijkbaar.

In maart 2023 heeft het College ter Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) een nieuwsbericht gepubliceerd over de vernieuwde aanbevelingen wat betreft de veiligheidsrisico's bij het gebruik van JAK-remmers. Eerder is in verschillende onderzoeken namelijk gezien dat patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij het gebruik van de JAK-remmer tofacitinib een groter risico ontwikkelden op kanker of een hartinfarct. In een ander onderzoek is gezien dat ook bij het gebruik van baricitinib, ook een verhoogd risico op hartinfarct of trombose ontstaat.

Op basis van deze onderzoeken en na beoordeling door het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC is een aantal aanbevelingen opgesteld voor zorgverleners:

- Gebruik JAKi's alleen als er geen andere geschikte behandeling mogelijk is bij patiënten:
  - o van 65 jaar en ouder;
  - o die roken of in het verleden lang hebben gerookt;
  - o met verhoogd risico op hart- en vaatziekten en patiënten met risicofactoren op kanker.
- Wees voorzichtig bij patiënten met andere risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) dan de hierboven genoemde risico's;
- Voor sommige patiëntengroepen met risicofactoren zijn de aanbevolen doseringen herzien;
- Bespreek met patiënten de risico's van het gebruik van deze medicijnen, zoals hartinfarct of kanker;
- Doe periodiek onderzoek naar huidkanker bij patiënten die onder behandeling staan met deze JAKi's;
- Bestudeer voor meer informatie de bijgewerkte samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van deze medicijnen. <sup>[28]</sup>

#### 3.5

##### **Ervaring**

De ervaring met upadacitinib is weergegeven in tabel 4. Ustekinumab is het langst op de markt waardoor de ervaring met ustekinumab ruim is. De ervaring met upadacitinib en vedolizumab is voldoende en vergelijkbaar.

Tabel 4: Ervaring met upadacitinib vergeleken met placebo, vedolizumab, ustekinumab.

	<i>upadacitinib</i>	<i>ustekinumab</i>	<i>vedolizumab</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>			

<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	x	x
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		x

---

### 3.6

#### **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

##### *Contra-indicaties*

Het gebruik van upadacitinib, ustekinumab en vedolizumab is gecontra-indiceerd bij actieve ernstige infecties, waaronder tuberculose. Verder is het gebruik van upadacitinib en vedolizumab gecontra-indiceerd bij opportunistische infecties. Ten slotte is het gebruik van upadacitinib gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornissen en tijdens de zwangerschap en lactatie.<sup>[2, 27, 26]</sup>

##### *Specifieke groepen*

In een groot gerandomiseerd onderzoek naar tofacitinib en andere JAK-remmers werd vastgesteld dat er een verhoogd risico bestaat op cardiovasculaire events (MACE), maligniteiten, ernstige infecties en overlijden ongeacht oorzaak voor patiënten van 65 jaar en ouder. Geef upadacitinib daarom bij patiënten >65 jaar, en patiënten met een reeds bestaand verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties en maligniteiten alleen als er geen geschikte behandelalternatieven zijn. <sup>[2]</sup>

##### *Interacties*

Upadacitinib wordt hoofdzakelijk omgezet door CYP3A4. Daarom kan de plasmablootstelling aan upadacitinib worden beïnvloed door geneesmiddelen die CYP3A4 sterk remmen of induceren. <sup>[2]</sup> Verder mogen levende vaccins niet gelijktijdig worden toegediend met ustekinumab. <sup>[26]</sup>

##### *Waarschuwingen en voorzorgen*

###### Ernstige infecties

Bij patiënten die upadacitinib ontvingen is melding gemaakt van ernstige en soms dodelijke infecties. De meest frequent gemelde ernstige infecties waren pneumonie en cellulitis. Daarnaast zijn melding gemaakt van gevallen van bacteriële meningitis en sepsis. Opportunistische infecties die werden gemeld waren tuberculose, multidermatomale herpes zoster, orale/oesofageale candidiasis en cryptokokkose.

Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op het ontstaan van tekenen en symptomen van infectie tijdens en na behandeling met upadacitinib. De behandeling met upadacitinib moet worden onderbroken als een patiënt een ernstige of opportunistische infectie krijgt. Een patiënt die tijdens de behandeling met upadacitinib een nieuwe infectie krijgt, moet onmiddellijk worden onderworpen aan een volledig diagnostisch onderzoek dat geschikt is voor een immuungecompromitteerde patiënt; een gepaste antimicrobiële therapie moet worden ingezet, de patiënt moet nauwgezet worden gecontroleerd en de behandeling met upadacitinib moet worden onderbroken als de patiënt niet op de antimicrobiële therapie reageert. De behandeling met upadacitinib mag worden hervat wanneer de infectie onder controle is.<sup>[2]</sup>

###### Virale reactivatie

In klinische studies werd melding gemaakt van virale reactivering, waaronder



gevallen van reactivering van het herpesvirus (bijv. herpes zoster). Het risico op herpes zoster lijkt hoger te zijn bij Japanse patiënten die werden behandeld met upadacitinib. Als een patiënt herpes zoster krijgt, moet onderbreking van de behandeling met upadacitinib worden overwogen tot de episode is verdwenen. Een screening op virale hepatitis en controle op reactivering moeten worden uitgevoerd voordat de behandeling met upadacitinib wordt gestart en gedurende de behandeling. Als DNA van het hepatitis B-virus wordt gedetecteerd tijdens het gebruik van upadacitinib, moet een leverspecialist worden geraadpleegd. [2]

#### Vaccinatie

Het gebruik van levende, verzwakte vaccins tijdens of onmiddellijk vóór de behandeling met upadacitinib wordt niet aanbevolen. Vóór inzetten van een behandeling met upadacitinib wordt aanbevolen dat patiënten voldoende gevaccineerd zijn, inclusief een profylactische vaccinatie tegen herpes zoster, overeenkomstig de huidige vaccinatierichtlijnen. [2]

#### Hematologische afwijkingen

Bij  $\leq 1$  % van de patiënten in klinische studies werd melding gemaakt van een absolute neutrofielentelling (ANC)  $< 1 \times 10^9$  cellen/l, absolute lymfocytentelling (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  cellen/l en hemoglobine  $< 8$  g/dl. De behandeling mag niet worden ingezet of moet tijdelijk worden onderbroken bij patiënten met een waargenomen ANC  $< 1 \times 10^9$  cellen/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  cellen/l of hemoglobine  $< 8$  g/dl tijdens routinecontroles van de patiënt. [2]

#### Gastro intestinale perforaties

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van upadacitinib bij patiënten die mogelijk risico lopen op een gastro intestinale perforatie (bijvoorbeeld patiënten met een divertikelaandoening, een voorgeschiedenis van diverticulitis, of patiënten die NSAID's, corticosteroïden of opioïden gebruiken). Patiënten met actieve ziekte van Crohn hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een darmperforatie. Patiënten die nieuwe buiksymptomen en -klachten vertonen, moeten onmiddellijk worden geëvalueerd, zodat diverticulitis of gastro intestinale perforatie in een vroeg stadium kan worden vastgesteld. [2]

### 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Upadacitinib is weergegeven in tabel **Fout!**

**Verwijzingsbron niet gevonden.** Upadacitinib wordt eenmaal daags oraal toegediend. Ustekinumab wordt alleen intraveneus toegediend, vedolizumab wordt intraveneus toegediend in de inductiebehandeling, en subcutaan in de onderhoudsbehandeling.

Tabel 5: Gebruiksgemak van upadacitinib vergeleken met placebo, vedolizumab, ustekinumab

	<i>upadacitinib</i>	<i>ustekinumab</i>	<i>vedolizumab</i>
<b>Inductiebehandeling</b>			
Toedieningswijze	Oraal	Intraveneus	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags	Week 0,2 en 6	Week 0
<b>Onderhoudsbehandeling</b>			
Toedieningswijze	Oraal	Intraveneus	Subcutaan

Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags	Vanaf week 12 iedere 4 of 8 weken	Vanaf week 8 iedere 8 of 12 weken
-----------------------	---------------	-----------------------------------	-----------------------------------



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Upadacitinib voor de behandeling van matig tot ernstige actieve CD is onderzocht als inductiebehandeling en als onderhoudsbehandeling. De vergelijkende behandelingen bij de beoordeling van upadacitinib zijn ustekinumab en vedolizumab. Deze hebben dezelfde indicatie als upadacitinib, en worden in de Nederlandse praktijk ingezet na onvoldoende effect van biologicals, met name TNF-alfa remmers. Op basis van de passend onderzoeksvragenlijst werd geconcludeerd dat het haalbaar, en daarmee wenselijk is, dat er een gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studie als bewijs ten grondslag ligt aan de beoordeling. Blindering zou echter niet mogelijk zijn wanneer de studie een vergelijking maakt tussen upadacitinib en ustekinumab/vedolizumab, gezien het verschil in doseringsfrequentie en toedieningsvorm.

Het bewijs voor de beoordeling van upadacitinib komt uit de registratiestudies U-EXCEED, U-EXCEL en U-ENDURE, en uit een NMA waarin onder andere upadacitinib en de vergelijkende behandelingen worden geanalyseerd op het eindpunt klinische remissie. De populatie in U-EXCEL bestaat uit biological-naïeve en biological-refractaire patiënten, waar dat in U-EXCEED alleen biological-refractaire patiënten zijn. Aangezien de plaats van upadacitinib in de Nederlandse praktijk na TNF-alfa remmers is, is de populatie in de U-EXCEL studie, en de daaropvolgende U-ENDURE studie daarmee minder representatief voor de verwachte patiëntengroep. In de NMA zijn alleen de eerdergenoemde registratiestudies meegenomen voor upadacitinib.

Tijdens de inductiebehandeling in U-EXCEED en U-EXCEL, was het verschil tussen patiënten behandeld met upadacitinib en placebo met betrekking tot endoscopische remissie respectievelijk 16% tot 20% in het voordeel van upadacitinib. De kwaliteit van leven verbeterde met respectievelijk 22 tot 24 punten in de groep behandeld met upadacitinib. Daarmee zijn de behandelresultaten van upadacitinib vergelijkbaar in patiënten die biological-naïef of biological-refractair zijn. In de onderhoudsbehandeling was het verschil in patiënten die endoscopische remissie bereikten 14% in het voordeel van upadacitinib 15 mg vergeleken met placebo. Voor upadacitinib 30 mg was dit 24%. Verder bereikte in de onderhoudsbehandeling een groter gedeelte van de patiënten behandeld met 30 mg upadacitinib langdurige en diepe remissie. Ten slotte demonstreert de CELEST OLE studie, waarin de effectiviteit van verschillende doseringen en doseringsvormen van upadacitinib onderzocht worden dat patiënten ook na 30 maanden behandeling in remissie blijven. Deze resultaten dienen echter voorzichtig geïnterpreteerd te worden, gezien de aard van de studie (niet-geblindeerd, kleine patiëntpopulaties door verschillende doseringsregimes). Het vergelijken van deze resultaten met ustekinumab en vedolizumab is niet mogelijk, aangezien deze uitkomstmaten niet of alleen exploratief zijn meegenomen in de studies met deze middelen.

In de NMA van Barberio et al. zijn upadacitinib, ustekinumab en vedolizumab vergeleken op het eindpunt klinische remissie. Op basis van de uitkomsten hiervan concludeert het Zorginstituut dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen upadacitinib en ustekinumab en tussen upadacitinib en vedolizumab in het bereiken en behouden van klinische remissie.

Wat betreft de ongunstige effecten is het bijwerkingenprofiel van upadacitinib

vergelijkbaar met ustekinumab en vedolizumab. De kwaliteit van het bewijs voor de waarneming dat ustekinumab en vedolizumab geen klinisch relevante verschillen vertonen in het aantal stakers en de incidentie van ernstige ongunstige effecten, is zeer laag. Wel dient er rekening te worden gehouden met het mogelijk verhoogde risico op maligniteiten, MACE en ernstige infecties wat als groeps effect wordt gezien bij de JAK-remmers. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten ouder dan 65 jaar, en patiënten die al een verhoogd risico op MACE en maligniteiten hebben. Verder is het advies om patiënten in de onderhoudsbehandeling te behandelen met de laagst effectieve dosering waarmee remissie behouden blijft. Upadacitinib 30 mg leidt tot meer bijwerkingen ten opzichte van upadacitinib 15 mg.

De ervaring met zowel upadacitinib als vedolizumab is voldoende. De ervaring met ustekinumab is ruim. Een voordeel van upadacitinib is de orale toedieningsvorm.

Alles tezamen genomen is het beschikbare bewijs en diens kwaliteit voldoende demonstratief voor het effect van upadacitinib in het induceren en behouden van remissie bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig actieve CD na falen op of contra-indicatie/intolerantie voor een biologische behandeling. De klinische remissie die behaald wordt in de registratiestudies voor upadacitinib is vergelijkbaar met ustekinumab en vedolizumab.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

Upadacitinib voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij patiënten die niet of niet voldoende reageren op, of met een contra-indicatie of intolerantie voor biologische behandeling, voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van de beschikbare gegevens heeft upadacitinib een gelijke waarde met ustekinumab en vedolizumab.

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Bij de behandeling van de ziekte van Crohn is de keuze van het geneesmiddel afhankelijk van de locatie, uitgebreidheid en ernst van de ontsteking, het verwachte beloop en de respons op eerdere medicatie. Corticosteroiden worden toegepast voor remissie-inductie en immunosuppressiva als onderhoudsbehandeling. TNF- $\alpha$ -blokkers kunnen in beide fasen van de behandeling worden gebruikt. <sup>[29]</sup>

### 5.2 Nieuw advies

Bij de behandeling van de ziekte van Crohn is de keuze van het geneesmiddel afhankelijk van de locatie, uitgebreidheid en ernst van de ontsteking, het verwachte beloop en de respons op eerdere medicatie. Corticosteroiden worden toegepast voor remissie-inductie en immunosuppressiva als onderhoudsbehandeling. TNF- $\alpha$ -blokkers kunnen in beide fasen van de behandeling worden gebruikt. Upadacitinib, ustekinumab en vedolizumab kunnen ingezet worden wanneer eerdere behandeling met conventionele geneesmiddelen en TNF- $\alpha$ -remmers geen of onvoldoende respons geeft, of wanneer dit gecontra-indiceerd is.



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2023 met de volgende zoektermen:

[((Upadacitinib AND Crohn's disease) OR (Vedolizumab AND Crohn's disease)) OR (Ustekinumab AND Crohn's disease)]

Met de filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT, Systematic Review





## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Loftus, 2023 <sup>[19]</sup>	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek  Follow-up: Inductie= 12 weken Onderhoud = 52 weken	<b>Inductie</b> U-EXCEL: N=526 UPA 45, N=350 Placebo, N=176  U-EXCEED: N=495 UPA 45, N=324 Placebo, N=171  <b>Onderhoud</b> U-ENDURE: N=502 UPA 30, N=168 UPA 15, N=169 Placebo, N=165	Volwassenen met matig tot ernstig actieve CD (CDAI score 220-450, of SF $\geq$ 4 en AP-score $\geq$ 2, of SES-CD $\geq$ 6  U-EXCEL: biological-naïeve en refractaire patiënten  U-EXCEED: aangetoond inadequate respons op 1 of meer biologicals	<b>Inductie</b> Upadacitinib 45 mg QD en overeenkomstig placebo  <b>Onderhoud</b> Upadacitinib 30 mg, upadacitinib 15 mg, en overeenkomstig placebo.	Klinische remissie, endoscopische respons, endoscopische remissie, langdurige remissie, kwaliteit van leven, incidentie ongunstige effecten en ernstige ongunstige effecten, incidentie stakers.	

<p>Barberio, 2022<sup>[20]</sup></p>	<p>Systematische review en meta-analyse</p>	<p><b>Inductie</b> Upadacitinib, N=674 Ustekinumab, N=843 Vedolizumab, N=508</p> <p><b>Onderhoud</b> UPA 30, N=168 UPA 15, N=169 Ustekinumab, N=132 Vedolizumab, N=154</p>	<p>Volwassenen met matig tot ernstig actieve CD die eerder gefaald hebben op conventionele behandeling en/of een of meerdere biologicals</p>	<p><b>Inductie</b> <i>Interventie:</i> Upadacitinib 45 mg QD <i>Controle:</i> - ustekinumab 6 mg/kg (eenmalig) - vedolizumab 300 mg (eenmalig)</p> <p><b>Onderhoud</b> <i>Interventie:</i> Upadacitinib 30 mg upadacitinib 15 mg QD <i>Controle:</i> - ustekinumab 90 mg elke 12 weken - vedolizumab 300mg per 4 weken</p>	<p>Klinische remissie, incidentie ernstige ongunstige effecten, staker als gevolg van ongunstige effecten</p>	
--------------------------------------	---	--	--	--	---	--

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
D'Haens, 2022 <sup>[30]</sup>	Onderzoekt verschillende doseringen en doseringsvormen van upadacitinib, wel meegenomen als ondersteunend bewijs.
Hui, 2023 <sup>[31]</sup>	Niet relevante uitkomstmaten, in plaats daarvan data vedolizumab uit EPAR.
Feagan, 2016 <sup>[32]</sup>	Niet relevante uitkomstmaten, in plaats daarvan data ustekinumab uit EPAR.



## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA[ref]	2023	Samenvatting van de productkenmerken upadacitinib, ustekinumab, vedolizumab
EMA[ref]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) upadacitinib, ustekinumab, vedolizumab
EMA <sup>[11]</sup>	2018	<i>Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease</i>
Federatie Medisch specialisten (FMS) <sup>[3]</sup>	2022	Multidisciplinaire richtlijn 'Inflammatoire darmziekten bij volwassenen'
ECCO-EFCCA <sup>[10]</sup>	2020	ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease



## Bijlage 5: Baseline tabellen

Table 1. Baselinekarakteristieken effectiviteitsstudies upadacitinib

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*							
Characteristic	U-EXCEL Induction Trial (12 wk)		U-EXCEED Induction Trial (12 wk)		U-ENDURE Maintenance Trial (52 wk)		
	Placebo (N=176)	Upadacitinib, 45 mg (N=350)	Placebo (N=171)	Upadacitinib, 45 mg (N=324)	Placebo (N=165)	Upadacitinib, 15 mg (N=169)	Upadacitinib, 30 mg (N=168)
Male sex — no. (%)	94 (53.4)	189 (54.0)	96 (56.1)	169 (52.2)	88 (53.3)	102 (60.4)	93 (55.4)
Age — yr	39.3±13.6	39.7±13.7	37.5±12.1	38.4±13.7	38.1±13.0	38.1±13.5	37.0±13.3
Body-mass index†	25.6±7.0	24.5±6.0	23.9±6.2	24.2±6.0	24.6±6.6	24.1±6.0	24.2±6.6
Median duration of disease (range) — yr	5.7 (0.3–46.3)	6.7 (0.1–52.1)	9.8 (0.6–46.1)	9.3 (0.5–55.2)	7.6 (0.3–48.7)	7.9 (0.3–40.1)	7.2 (0.3–44.9)
Location of disease — no. (%)							
Ileal only	27 (15.3)	58 (16.6)	23 (13.5)	48 (14.8)	24 (14.5)	22 (13.0)	20 (11.9)
Colonic only	57 (32.4)	121 (34.6)	68 (39.8)	112 (34.6)	67 (40.6)	62 (36.7)	70 (41.7)
Ileal–colonic	92 (52.3)	171 (48.9)	80 (46.8)	164 (50.6)	74 (44.8)	85 (50.3)	78 (46.4)
CDAI score‡							
No. of patients evaluated	176	349	171	322	164	168	168
Mean score	293.9±85.4	292.4±81.3	308.1±84.3	306.6±89.4	308.4±82.3	300.8±90.8	312.1±75.4
Daily abdominal pain score§							
No. of patients evaluated	176	350	171	323	165	168	168
Mean score	1.9±0.7	1.9±0.7	1.8±0.7	1.9±0.7	1.9±0.7	1.8±0.7	1.9±0.6
Average daily frequency of very soft or liquid stools¶							
No. of patients evaluated	176	350	171	323	165	168	168
Mean frequency	5.1±2.8	5.2±2.6	6.1±3.3	5.7±3.4	5.6±2.8	5.4±3.3	5.5±2.8
SES-CD	13.6±7.0	13.7±7.3	14.9±7.8	15.2±7.8	14.8±7.7	15.8±7.6	15.5±8.1
High-sensitivity C-reactive protein**							
No. of patients evaluated	176	341	163	319	162	164	164
Median (range) — mg/liter	7.0 (0.2–113.0)	8.2 (0.2–120.0)	9.5 (0.4–126.0)	10.5 (0.2–144.0)	8.9 (0.2–96.7)	10.7 (0.2–110.0)	9.3 (0.2–124.0)
Fecal calprotectin††							
No. of patients evaluated	161	319	159	298	156	151	148
Median (range) — µg/g	949.0 (30–24,234)	904.0 (30–28,800)	1115.0 (30–19,104)	1041.0 (30–28,800)	1102.5 (30–17,033)	1658.0 (30–28,800)	1221.0 (30–28,800)
Concomitant Crohn's disease medications — no. (%)							
Immunosuppressants	3 (1.7)	13 (3.7)	13 (7.6)	24 (7.4)	11 (6.7)	5 (3.0)	9 (5.4)
Aminosalicylates	50 (28.4)	81 (23.1)	29 (17.0)	47 (14.5)	33 (20.0)	36 (21.3)	26 (15.5)
Glucocorticoids	64 (36.4)	126 (36.0)	60 (35.1)	108 (33.3)	61 (37.0)	63 (37.3)	63 (37.5)
Previous failure of biologic therapy — no. (%)‡‡							
Yes	78 (44.3)	161 (46.0)	—	—	126 (76.4)	124 (73.4)	127 (75.6)
No	98 (55.7)	189 (54.0)	—	—	39 (23.6)	45 (26.6)	41 (24.4)
No. of previous failures of biologic therapy — no./total no. (%)‡‡							
1	28/78 (35.9)	58/161 (36.0)	68/171 (39.8)	126/324 (38.9)	52/126 (41.3)	52/124 (41.9)	43/127 (33.9)
2	24/78 (30.8)	52/161 (32.3)	55/171 (32.2)	92/324 (28.4)	32/126 (25.4)	31/124 (25.0)	35/127 (27.6)
≥3	26/78 (33.3)	51/161 (31.7)	48/171 (28.1)	106/324 (32.7)	42/126 (33.3)	41/124 (33.1)	49/127 (38.6)

\* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.

† The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

‡ The Crohn's Disease Activity Index (CDAI) consists of eight factors, with each factor adjusted with a weighting factor. CDAI scores range from 0 to approximately 600, with higher scores indicating more severe disease activity.<sup>15</sup>

§ Patients reported their abdominal pain level on a scale from 0 (no pain) to 3 (severe pain); an average score was calculated on the basis of the scores from the 7 days before baseline.

¶ Shown is the average number of daily events of Type 6 (very soft) or Type 7 (liquid) stools according to the Bristol Stool Chart over the 7 days before baseline; a higher stool frequency reflects more severe diarrhea.

|| For the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), five intestinal segments (terminal ileum, right colon, transverse colon, sigmoid and left colon, and rectum) were evaluated for four endoscopic variables (presence of ulcers, ulcerated surface, affected surface, and presence of narrowing), each scored on a scale of 0 to 3; total scores range from 0 to 56, with higher scores indicating more severe disease.

\*\* The normal range for high-sensitivity C-reactive protein is 0 to 10 mg per liter.

†† The normal value for fecal calprotectin is less than 50 µg per gram.

‡‡ Failure of therapy was defined as an inadequate response to or unacceptable side effects from therapy.



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn. | 16 februari 2024

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias, Barberio et al.

Conclusie: Barberio et al. is a Moderate quality review

- 1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?** Yes
- 2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?** Yes
- 3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?** Yes
- 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?** Partial Yes
- 5. Did the review authors perform study selection in duplicate?** Yes
- 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?** Yes
- 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?** Yes
- 8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?** Yes
- 9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?** Yes
- RCT**
- 10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?** No
- 11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?** Yes
- RCT**
- 12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?** Yes
- 13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?** Yes
- 14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?** Yes
- 15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?** Yes

**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?** Yes

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking upadacitinib versus ustekinumab bij matig tot ernstig actieve de ziekte van Crohn: GRADE evidence profiel NMA Barberio et al.<sup>[20]</sup>

Certainty assessment							Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Inductiebehandeling: het falen van inductie van klinische remissie (follow up: range 4 weken tot 12 weken; vastgesteld met: CDAI)</b>										
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	<b>RR 0.89</b> (0.79 tot 1.00)	<b>572 minder per 100.000</b> (from 1.092 minder tot 0 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
<b>Onderhoudsbehandeling: falen behoud klinische remissie (UPA 30) (follow up: range 22 weken tot 60 weken; vastgesteld met: CDAI)</b>										
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	<b>RR 0.79</b> (0.63 tot 0.99)	<b>1 minder per 100.000</b> (from 1 minder tot 1 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
<b>Onderhoudsbehandeling: falen behoud klinische remissie (UPA 15) (follow up: range 22 weken tot 60 weken; vastgesteld met: CDAI)</b>										
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	<b>RR 0.96</b> (0.78 tot 1.19)	<b>1 minder per 100.000</b> (from 1 minder tot 1 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
<b>Inductiebehandeling: Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow up: range 4 weken tot 12 weken)</b>										
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	<b>RR 0.94<sup>c</sup></b> (0.51 tot 1.72)	<b>1 minder per 100.000</b> (from 2 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Certainty assessment							Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Inductiebehandeling: stakers door ongunstige effecten (follow up: range 4 weken tot 12 weken)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	RR 0.15 <sup>c</sup> (0.02 tot 1.03)	0 minder per <b>100.000</b> (from 1 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---	---	--------------	----------

a. De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de standaard klinische relevantiegrenzen (0,75)

b. Zowel de onder-als bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de standaard klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25).

c. RR ten gunste van ustekinumab

Indirecte vergelijking upadacitinib versus vedolizumab bij matig tot ernstig actieve de ziekte van Crohn: GRADE evidence profiel NMA Barberio et al.<sup>[20]</sup>

Certainty assessment							Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Inductiebehandeling: het falen van inductie van klinische remissie (follow up: range 4 weken tot 12 weken; vastgesteld met: CDAI)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	<b>RR 0.82</b> (0.72 tot 0.92)	<b>1 minder per 100.000</b> (from 1 minder tot 1 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

**Onderhoudsbehandeling: falen klinische remissie behoud (UPA 30) (follow up: range 22 weken tot 60 weken; vastgesteld met: CDAI)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	<b>RR 0.77</b> (0.61 tot 0.97)	<b>1 minder per 100.000</b> (from 1 minder tot 1 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

**Onderhoudsbehandeling: falen klinische remissie behoud (UPA15) (follow up: range 22 weken tot 60 weken; vastgesteld met: CDAI)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	<b>RR 0.95</b> (0.77 tot 1.17)	<b>1 minder per 100.000</b> (from 1 minder tot 0 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

**Inductiebehandeling: stakers door ongunstige effecten (follow up: range 4 weken tot 12 weken)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	<b>RR 0.26</b> (0.08 tot 0.87)	<b>0 minder per 100.000</b> (from 2 minder tot 1 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

**Inductiebehandeling: incidentie ernstige ongunstige effecten (follow up: range 4 weken tot 12 weken)**

Certainty assessment							Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	<b>RR 0.97</b> (0.52 tot 1.80)	<b>1 minder per 1.000</b> (from 2 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

a. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de standaard klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25)

## Bijlage 8: Overzicht CDAI

Tabel: Overzicht bepaling CDAI score. \*De term mild tot matige ziekteactiviteit wordt doorgaans gezien als een CDAI score < 220. \*\*De term matige tot ernstige ziekteactiviteit wordt doorgaans gezien als een CDAI score > 220. [8]

Domein	Schaal	Weging
Aantal keer vloeibare stoelgang over de afgelopen 7 dagen	Dagelijks ingevuld getal zonder gedefinieerde schaal	Som x 2
Abdominale pijn	Dagelijks ingevuld op een schaal van 0 tot 3. - 0 = geen pijn - 1 of 2 = gemiddeld - 3 = Ernstig	Som x 5
Algeheel welzijn	Dagelijks ingevuld op een schaal van 0 tot 4. - 0 = goed - 1 - 3 = gemiddeld - 4 = slecht	Som x 7
Extra-intestinale complicaties	Het aangekruiste aantal extra-intestinale symptomen. Hieronder vallen: Artritis, iritis, hand- of mondlesies, peri-anale betrokkenheid, fistules, koorts	Som x 20
Geneesmiddelen gebruikt voor diarree	Ja (1) of nee (0)	Waarde x 30
Aanwezigheid abdominale massa	Geen (0) Twijfelachtig (2) Bevestigd (5)	Waarde x 10
Hematocriet-waarde	Mannen: <47% (ja=1) Vrouwen: <42% (ja=1)	Waarde x 6
Gewicht	Percentage afwijking van het standaard gewicht	Waarde x 1
<b>Totale score ziekteactiviteit</b> Remissie: <150 Mild: 150 – 220 * Matig: 220 – 350 ** Ernstig: > 350		





## Literatuur

1. EMA (2023). Samenvatting van de productkenmerken Rinvoq 15 mg/30mg/45mg. Retrieved 1 september, 2023, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_nl.pdf).
2. EMA (2023). Samenvatting van de productkenmerken Rinvoq 15 mg /30 mg/ 45 mg. Retrieved 1 september, 2023, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_nl.pdf).
3. Specialisten FM (2022). Inflammatoire darmziekten volwassenen. Retrieved 19 september, 2023, from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/inflammatoire darmziekten volwassenen /startpagina - inflammatoire darmziekten.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/inflammatoire_darmziekten_volwassenen/startpagina_-_inflammatoire_darmziekten.html).
4. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct* 2020; 15: 23.
5. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
6. Costa RFA, Ferrari MLA, Bringer MA, et al. Characterization of mucosa-associated Escherichia coli strains isolated from Crohn's disease patients in Brazil. *BMC Microbiol* 2020; 20: 178.
7. Zhao M, Gonczi L, Lakatos PL, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1573-87.
8. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
9. Stichting MLD (2016). Ziekte van Crohn, wat is het? Retrieved 26 september 2023, from <https://www.mlds.nl/chronische-ziekten/crohn-ziekte-van/wat-is-het/>.
10. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22.
11. Agency EM (2018, 2018). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. Retrieved 12 september, 2023, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf).
12. Ma CH, J.; Panaccione, R.; Sandborn, W. J.; D'Haens, G. R.; Ahuja, V. et al. . CORE-IBD: A Multidisciplinary International Consensus Initiative to Develop a Core Outcome Set for Randomized Controlled Trials in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2022; 163: 950-64.
13. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.
14. Janssen LM, Creemers RH, van Bodegraven AA, et al. A Systematic Review on Long-Term Efficacy Outcome Measures in Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 1528-36.
15. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 556-65.
16. Chang S, Malter L and Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11246-59.

17. Gregor JC, McDonald JWD, Klar N, et al. An Evaluation of Utility Measurement in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 1997; 3: 265-76.
18. Calvino-Suarez C, Ferreiro-Iglesias R, Baston-Rey I, et al. Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18.
19. Loftus EV, Jr., Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 1966-80.
20. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023; 72: 264-74.
21. Sands BE, Han C, Gasink C, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12: 883-95.
22. Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1353-65.
23. EMA. Samenvatting van de productkenmerken voor de orale toediening van migalastat (Galafold®). (2022). Retrieved mei 2023, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_en.pdf).
24. EMA (2023). Samenvatting van de productkenmerken Fabrazyme. Retrieved 22 juni 2023, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>.
25. EMA (2022). Samenvatting van de productkenmerken Replagal. Retrieved 22 juni 2023, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>.
26. EMA (2023). SmPC ustekinumab (Stelara). Retrieved 19 november, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>.
27. EMA (2023). SmPC vedolizumab (Entyvio). Retrieved 18 november, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>.
28. CBG (2023). Beperk de risico's op hartinfarct en kanker bij gebruik JAK-remmers. 27 november 2023, from <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2023/03/22/beperk-de-risicos-op-hartinfarct-en-kanker-bij-gebruik-jak-remmers>.
29. Kompas F (2023). Preparaattekst upadacitinib. from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/u/upadacitinib>.
30. D'Haens G, Panés J, Louis E, et al. Upadacitinib Was Efficacious and Well-tolerated Over 30 Months in Patients With Crohn's Disease in the CELEST Extension Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022; 20: 2337-46.e3.
31. Hui S, Sinopoulou V, Gordon M, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023.
32. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946-60.



Zorginstituut Nederland

## Budgetimpactanalyse van upadacitinib (Rinvoq®) voor de indicatie matige tot ernstige ziekte van Crohn

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum        31 januari 2024  
Status       Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2023021475
Volgnummer	2023031494
Contactpersoon	Dhr. Dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. drs. L.M. Brouwer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	AbbVie BV



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—9</b>
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—15
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—17</b>
3.1	Budgetimpact: scenario 1—17
3.2	Budgetimpact: scenario 2—17
<b>4</b>	<b>Conclusie—19</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—21</b>





## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor upadacitinib (Rinvoq®) voor de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn (CD).

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor het Zorginstituut een therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten resulteren in een neutrale budgetimpact, aangezien er uitgegaan wordt van een gelijke waarde. Hierbij wordt rekening gehouden met een kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

### 1.1 **Geregistreeerde indicatie**

Upadacitinib (Rinvoq®) heeft meerdere geregistreeerde indicaties <sup>[1]</sup>, upadacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van:

- matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op een of meer disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's) of die niet kunnen verdragen. Upadacitinib kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat.
- actieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op een of meer DMARD's of die niet kunnen verdragen. Upadacitinib kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat.
- actieve, niet-radiografische axiale spondyloartritis bij volwassen patiënten met objectieve tekenen van ontsteking, zoals een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of magnetic resonance imaging (MRI), die onvoldoende hebben gereageerd op niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's).
- actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op conventionele behandeling.
- matige tot ernstige atopische dermatitis (constitueel eczeem) bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie.
- matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (CU) die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel ('biological').

Recentelijk heeft de EMA (European Medicines Agency) ook marktautorisatie verleend voor upadacitinib voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel ('biological'). Middels dit dossier vraagt de registratiehouder uitbereiding van de vergoeding aan voor upadacitinib in Nederland voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor een biologisch geneesmiddel ('biological').

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De ziekte van Crohn (CD) is een inflammatoire darmziekte. Inflammatoire

darmziekten (IBD) is een overkoepelende term voor chronische ziekten met ontstekingen in de darm. Naast de ziekte van Crohn valt bijvoorbeeld colitis ulcerosa hier ook onder. Bij CD zitten de ontstekingen of zweren met name in (een gedeelte van) de dunne darm, de dikke darm of de endeldarm, waarbij ook fistels naar andere organen kunnen ontstaan [2].

In Nederland wordt vooral de IBD-richtlijn van de beroepsgroep NVMDL (Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen) gevolgd [2]. Deze adviezen komen volgens de NVMDL in grote lijnen overeen met de adviezen in de ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) of BSG (The British Society of Gastroenterology).

De behandeling van ziekteactiviteit van CD bestaat uit twee fasen. Als eerste de remissie-inductie fase (periode van 8-12 weken), waarin de actieve ziekte in remissie wordt gebracht met medicatie of chirurgie. Fase 2 is de onderhoudsfase, waarin medicamenteus wordt getracht de remissie te behouden en hernieuwde ziekteactiviteit te voorkomen. De uiteindelijke behandeling zal worden afgestemd op basis van de mate van ziekteactiviteit, de lokalisatie van de luminale activiteit en de aanwezigheid van fistels [2].

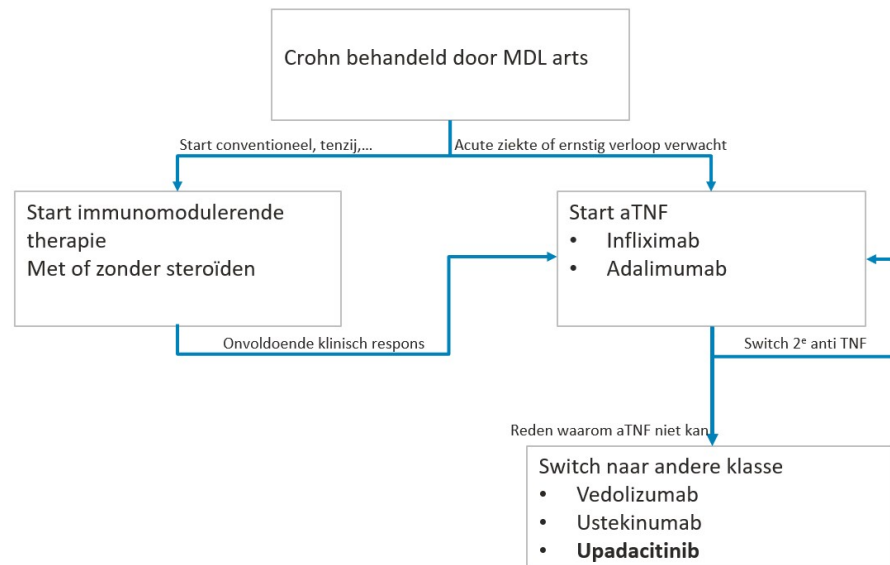
Bij de inductietherapie bij CD wordt veelal gewerkt volgens een step-up approach. Hierin start men met geneesmiddelen met relatief weinig bijwerkingen en als deze onvoldoende helpen dan wordt er overgegaan op een categorie sterkere medicamenten. Bij CD is de step up via systemische corticosteroïden, immunosuppressiva en ten slotte biologicals [2].

Bij een ernstige ziekteactiviteit van CD wordt over het algemeen gestart met corticosteroïden. Hierbij wordt aanbevolen om tegelijkertijd te starten met een immunosuppressivum (thiopurine-derivaat). Indien corticosteroïden niet effectief zijn of indien de ziekte zeer ernstig bevonden wordt dan kan worden gestart met een anti-TNF $\alpha$ , met daarbij als comediatie een thiopurine [2]. Een voorkeur met welke anti-TNF $\alpha$  (infliximab of adalimumab) gestart wordt is er niet. Bij ineffectiviteit of bijwerkingen ten gevolge van de eerste anti-TNF $\alpha$  kan een inductiebehandeling met de andere anti-TNF $\alpha$  worden gegeven [3].

Voor de onderhoudsbehandeling dient de corticosteroïde therapie afgebouwd te worden tot stop of tot een zo laag mogelijke dosering. De immunosuppressiva (voorkeur voor thiopurines) en/of anti-TNF $\alpha$  therapie dienen te worden gestart of voortgezet [2].

Aanvullende modules van de NVMDL richtlijn geven aan dat vedolizumab meestal wordt ingezet als 2<sup>e</sup>-lijns biological, dus na het falen van of intolerant zijn voor anti-TNF $\alpha$  [4]. Dit werd ook bevestigd door de beroepsgroep. In de module over ustekinumab is de precieze positionering nog onduidelijk, maar wordt er geadviseerd dat ustekinumab behandelmogelijkheden aanvult bij anti-TNF-refractaire of anderszins moeizaam behandelbare CD [5]. In de ECCO richtlijn worden vedolizumab of ustekinumab aanbevolen na inadequate respons op conventionele therapie en/of anti-TNF therapie [6].

De beroepsgroep heeft aangegeven dat er een gelijke plaatsbepaling zal zijn voor upadacitinib als voor vedolizumab of ustekinumab. De beroepsgroep acht het aannemelijk dat de therapeutische waarde van upadacitinib, uitgedrukt in klinische remissie of endoscopische respons, in hetzelfde bereik ligt als vedolizumab of ustekinumab. In Figuur 1 staat een vereenvoudigde weergave van het behandelalgoritme.



Figuur 1: Behandelalgoritme ziekte van Crohn



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Uit add-on declaratiedata blijkt dat in 2022 voor de ziekte van Crohn 3.016 patiënten werden behandeld met ustekinumab en 1.850 patiënten met vedolizumab, in totaal 4.866 patiënten [7]. De afgelopen jaren is het aantal CD patiënten dat deze geneesmiddelen gebruikt sterk toegenomen, met een toename van 16% in 2022 ten opzichte van het jaar daarvoor. Er is vanaf 2020 een afname in groei te zien van gemiddeld 4% per jaar. Ervan uitgaande dat deze afname in groei doorzet, en 2024 het eerste vergoedingsjaar is, verwachten wij 5.886 patiënten in jaar 1 (12% en 8% stijging) en 6.121 patiënten in jaar 2 (4% stijging). Aangezien de prevalentie van de ziekte van Crohn in Nederland stijgt, wordt er geen afname in patiënten verwacht [2]. Daarom wordt een 1% stijging aangehouden van jaar 2 naar jaar 3, resulterend in 6.183 patiënten in jaar 3 [7].

#### Marktpenetratie

De marktpenetratie werd door een expertpanel vanuit de Nederlandse beroepsgroep ingeschat op 5-15% in het eerste jaar, en 15-30% in het derde jaar. Het Zorginstituut gaat mee in een realistische benadering, resulterend in een marktpenetratie van 10% in het eerste jaar en 22,5% in het derde jaar. Uitgaande van een lineaire marktpenetratie gedurende de eerste drie jaar na marktintroductie, zal de marktpenetratie in het tweede jaar 16,3% bedragen ( $\frac{10\%+22,5\%}{2}$ ). Het uiteindelijk aantal patiënten dat jaarlijks voor upadacitinib in aanmerking komt wordt getoond in tabel 1.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met upadacitinib**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Ustekinumab en vedolizumab patiënten	5.886	6.121	6.183
Jaarlijkse toename		4%	1%
Marktpenetratie upadacitinib	10%	16,3%	22,5%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor upadacitinib in aanmerking komt</b>	<b>589</b>	<b>995</b>	<b>1.391</b>

#### Indicatieverbreding en off-label gebruik

Momenteel zijn er fase 3 studies bezig voor het gebruik van upadacitinib bij hidradenitis suppurativa [8]. Off-label gebruik wordt niet verwacht.

### 2.2 Substitutie

Upadacitinib is geregistreerd als een behandeloptie voor patiënten met de ziekte van Crohn met onvoldoende klinische respons of intolerantie voor conventionele behandeling of biologicals. De verwachting is dat upadacitinib een gelijke plaats in de behandeling krijgt als ustekinumab en vedolizumab. Upadacitinib zal ustekinumab en vedolizumab dan ook (deels) vervangen. De beroepsgroep geeft daarbij ook aan het risico/baten profiel van deze drie middelen niet volledig overlappen, dus er per individuele patiënt een andere voorkeur zal zijn.

### 2.3 Kosten per patiënt per jaar

#### Upadacitinib

De behandeling van CD met upadacitinib kent twee fasen. Een inductiefase waarin patiënten gedurende 12 weken 45 mg upadacitinib eenmaal daags ontvangen.

Indien er na 12 weken geen therapeutisch voordeel is bereikt, kan de inductiefase met 12 weken verlengd worden waarbij de patiënt eenmaal daags 30 mg krijgt. Na de inductie behandeling wordt overgegaan naar een onderhoudsfase met 15 of 30 mg eenmaal daags <sup>[1]</sup>. Voor de huidige apotheekinkooprijzen (AIP) zie tabel 2 <sup>[9]</sup>.

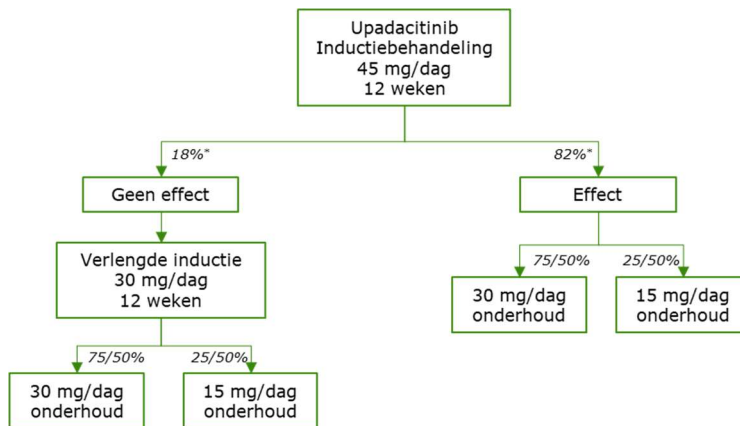
Upadacitinib heeft geen vaste behandelduur. Uit de SPC (samenvatting van de productkenmerken) blijkt wel dat er gestopt dient te worden met upadacitinib indien er geen bewijs van therapeutisch voordeel is na de verlengde inductieperiode <sup>[1]</sup>. Het percentage dat in de U-EXCEL en in de U-EXCEED na de verlengde inductie uiteindelijk geen klinische respons vertoonde was laag (8,5% van alle patiënten op basis van SF/APS (stoelfrequentie/abdominale pijn score) respons) <sup>[10]</sup>. Voor het schatten van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor upadacitinib is de declaratiedata van vedolizumab en ustekinumab bij CD gebruikt. Bij vedolizumab en ustekinumab zal er ook gestaakt worden bij gebrek aan effectiviteit, waardoor de verwachting is dat door substitutie van deze geneesmiddelen het niet meenemen van stakers weinig invloed zal hebben op de budgetimpact. <sup>[11, 12]</sup> De NVMDL schat in dat het aantal stakers voor alle tweede/derdelijns middelen gelijk zal zijn. Hierdoor, in combinatie met het relatief lage percentage non-responders, worden er geen additionele stakers meegenomen in deze BIA.

**Tabel 2: Geneesmiddelkosten upadacitinib <sup>[1, 9]</sup>**

	Verpakking	Dosering	AIP per tablet	Totale kosten per jaar
Upadacitinib 45 mg	28	1x per dag 1 tablet (gedurende 12 weken)	€ 88,79	€ 7.458,30 (12 weken)
Upadacitinib 30 mg	28	1x per dag 1 tablet	€ 59,19	€ 21.605,44
Upadacitinib 15 mg	28	1x per dag 1 tablet	€ 29,44	€ 10.746,21

In de fase-3 studies U-EXCEL en U-EXCEED trad in 18% geen klinische respons (SF/APS) op na de 12 weken inductiebehandeling met upadacitinib eenmaal daags 45 mg, waarna werd gecontinueerd met een verlengde inductie van eenmaal daags 30 mg <sup>[13]</sup>. In een adviesraadbijeenkomst van de registratiehouder gaven klinische experts aan dat de patiëntkenmerken in deze studies overeenkomen met de Nederlandse klinische praktijk van CD. In deze BIA neemt het Zorginstituut aan dat gemiddeld 18% geen respons heeft op de eerste 12 weken inductie behandeling met 45 mg, waardoor deze patiënten zullen continueren met eenmaal daags 30 mg gedurende 12 weken.

De beroepsgroep heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat, uitgaande van een step-up benadering, een moeilijk behandelbare groep (refractaire CD) wordt uitgeselecteerd. Hiervan kan worden aangenomen dat het merendeel van de patiënten vermoedelijk een hogere dosis medicatie nodig heeft. Ook merkt het Zorginstituut op dat upadacitinib uitmaakt van de groep JAK-remmers, waarbij voorzichtigheid geboden is wegens risico's op hartinfarct en kanker.<sup>[14]</sup> De registratiehouder nam een verdeling van 25/75 aan voor 30mg/15mg op basis van declaratiedata van upadacitinib bij de indicatie atopische dermatitis. Vanwege de onzekerheid rondom het gebruik van hoge of een lagere dosering, zullen er twee mogelijke scenario's getoond worden. In het eerste scenario neemt het Zorginstituut aan dat 75% behandeld wordt met eenmaal daags 30 mg en 25% met eenmaal daags 15 mg upadacitinib, op basis van de benadering van de NVMDL. In het tweede scenario wordt een gelijke verdeling over eenmaal daags 30 mg en 15 mg aangenomen (50/50). De verhoudingen van de doseringen van upadacitinib staan schematisch weergegeven in Figuur 2.



Figuur 2: Verdelingen van de inductie en onderhoudsbehandeling van upadacitinib bij de ziekte van Crohn.

\*Bron: Loftus et al.; EPAR Upadacitinib [10, 13]

**Tabel 3: Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van upadacitinib bij matige tot ernstige ziekte van Crohn voor scenario 1 en 2**

	Dosering	Aantal dagen	Gemiddelde kosten per patiënt
<b>Kosten startjaar</b>			
Standaard inductiebehandeling (100%)	45 mg/dag	84	€ 7.458
Geen effect na 12 weken (18%)			
Verlengde inductie	30 mg/dag	84	€ 895
Onderhoudsdosering na verlengde inductie	30 mg/dag (75/50%) 15 mg/dag (25/50%)	197*	€ 1.574 / € 1.049 € 261,00** / € 522
Wel effect na 12 weken (82%)			
Onderhoudsdosering na standaard inductie	30 mg/dag (75/50%) 15 mg/dag (25/50%)	281	€ 10.229 / € 6.820 € 1.696 / € 3.392
<b>Totale kosten startjaar (scenario 1)</b>			<b>€ 22.114<sup>#</sup></b>
<b>Totale kosten startjaar (scenario 2)</b>			<b>€ 20.136</b>
<b>Kosten onderhoudsjaar</b>			
Onderhoudsdosering	30 mg/dag (75/50%) 15 mg/dag (25/50%)	365	€ 16.204 / € 10.803 € 8.060 / € 5.374
<b>Totale kosten onderhoudsjaar (scenario 1)</b>			<b>€ 18.891</b>
<b>Totale kosten onderhoudsjaar (scenario 2)</b>			<b>€ 16.176</b>

\*Aantal resterende dagen in jaar 1 = 365 dagen - 2 \* 12 weken \* 7 dagen

\*\*Voorbeeldberekening = 18% \* (25% \* €29,44 \* 197)

<sup>#</sup>Voorbeeldberekening = € 7.458 + € 895+ € 1.574+ € 261+ € 10.229+ € 1.696

### Vedolizumab

Het aanbevolen doseerschema van vedolizumab 300 mg via intraveneuze infusie is in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken. Indien geen respons is vertoond, kan in week 10 een extra dosis gegeven worden. Daarnaast kunnen patiënten met een verminderde respons baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar eenmaal 300 mg per 4 weken [12].

Na minstens twee intraveneuze infusies (in week 0, 2), kan overgestapt worden naar een subcutane injectie van 108 mg eenmaal per twee weken vanaf week 6 [12].

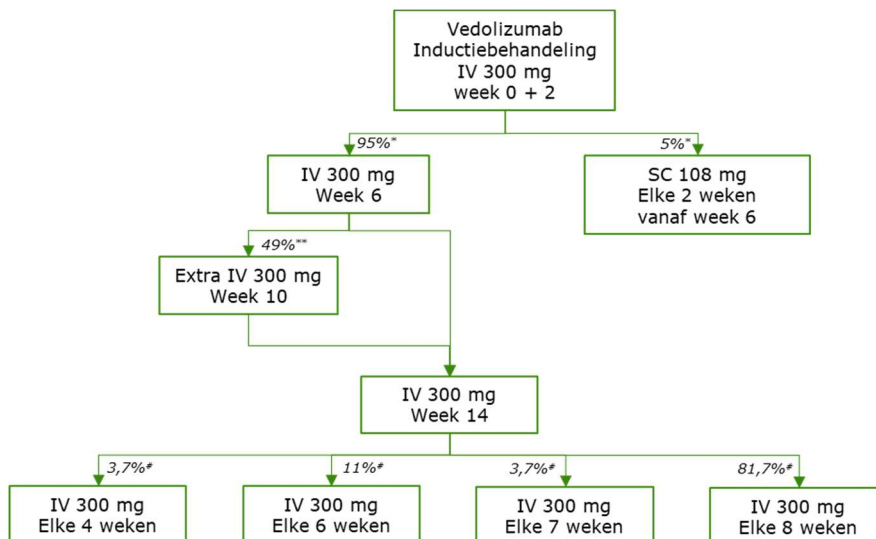
In tabel 4 staan de AIP van beide toedieningsroutes en de bijbehorende aantal toedieningen per jaar <sup>[9]</sup>.

**Tabel 4: Geneesmiddelkosten vedolizumab** <sup>[9, 12]</sup>

	Dosering	AIP per dosis	Toedieningen per jaar
Vedolizumab 300 mg/ml IV	Elke 4-8 weken	€ 2.108,99	6,5-13
Vedolizumab 158,8 mg/ml SC	Elke 2 weken	€ 505,46	26

In de add-on declaratie data van 2022 was de frequentie uitgiftes subcutane en intraveneuze vedolizumab toedieningen respectievelijk 15% en 85% <sup>[7]</sup>. Aangezien de data over uitgiftes van geneesmiddelen gaat, is dit niet 1 op 1 toepasbaar op het aantal patiënten dat de subcutane of intraveneuze toediening krijgt. De subcutane toediening wordt namelijk 2-4 keer zo vaak toegediend. Daarnaast beginnen alle patiënten beginnen met minstens 2 intraveneuze toedieningen. Het Zorginstituut neemt aan dat de toedieningen overeenkomen met 95% IV en 5% SC (15%/3).

Uit Nederlandse registerdata, de ICC (Initiative on Crohn and Colitis), blijkt dat ongeveer 49% van de patiënten een extra dosering in week 10 krijgt <sup>[15, 16]</sup>. Doordat enkel de patiënten die een intraveneuze onderhoudsbehandeling zullen krijgen in aanmerking komen voor de extra intraveneuze toediening, is dit percentage in tabel 5 nog vermenigvuldigd met 95% ( $49\% \times 95\% = 46\%$ ). Uit een ander Nederlands observationeel onderzoek kwam naar voren dat 3,7% van de CD patiënten een doseringsinterval van 4 weken intraveneus krijgt, 11% een doseringsinterval van 6 weken, 3,7% een doseringsinterval van 7 weken en 81,7% een doseringsinterval van 8 weken. In Figuur 3 staat de Nederlandse verdeling van vedolizumab schematisch weergegeven. De gemiddelde kosten per patiënt in het startjaar en opeenvolgende onderhoudsjaren met vedolizumab staan in Tabel 5.



**Figuur 3: Verdelingen inductie en onderhoudsbehandeling van vedolizumab bij de ziekte van Crohn.**

\*Bron: Add-on declaratiedata vedolizumab <sup>[7]</sup>

\*\*Bron: Biemans et al. <sup>[15, 16]</sup>

#Bron: Volkens et al. <sup>[17]</sup>



**Tabel 5: Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van vedolizumab bij matige tot ernstige ziekte van Crohn**

	Dosering	Toedieningen	Gemiddelde kosten per patiënt
<b>Kosten startjaar</b>			
Inductie (intraveneus)	Week 0,2 (100%)	2	€ 4.218
	Week 6 (95%)	1	€ 2.004
	Week 10 (46%)	1	€ 976
Onderhoud			
Intraveneus (95%)	1x 4 weken (3,7%)	9,3*	€ 678**
	1x 6 weken (11%)	6,2	€ 1.356
	1x 7 weken (3,7%)	5,3	€ 387
	1x 8 weken (81,7%)	4,6	€ 7.571
Subcutaan (5%)	1x 2 weken (100%)	22,5	€ 569
<b>Totale kosten startjaar</b>			<b>€ 17.759*</b>
<b>Kosten onderhoudsjaar</b>			
Intraveneus (95%)	1x 4 weken (3,7%)	13	€ 953
	1x 6 weken (11%)	8,7	€ 1.906
	1x 7 weken (3,7%)	7,4	€ 545
	1x 8 weken (81,7%)	6,5	€ 10.641
Subcutaan (5%)	1x 2 weken (100%)	26,0	€ 657
<b>Totale kosten onderhoudsjaar</b>			<b>€ 14.701</b>

\*Aantal resterende toedieningen in jaar 1 = (52 weken - 15 weken inductie) / 4

\*\*Voorbeeldberekening = 95% \* (3,7% \* 9,3 \* € 2.108,99)

#Voorbeeldberekening = € 4.218 + € 2.004 + € 976 + € 678 + € 1.356 + € 387 + € 7.571 + € 569

### Ustekinumab

De behandeling met ustekinumab bij CD dient te worden gestart met een eenmalige intraveneuze dosis op basis van het lichaamsgewicht (zie tabel 6). Na 8 weken dient gestart te worden met de subcutane toedieningen, eenmaal per 12 weken. Indien de respons onvoldoende blijft is het mogelijk om de toedieningsfrequentie te verhogen <sup>[11]</sup>. In tabel 7 staan de AIP en doseringen vermeld <sup>[9]</sup>.

In de fase-3 trials van ustekinumab en de fase-3 trials van upadacitinib was het gewogen gemiddelde gewicht 71,2 kg <sup>[13, 18]</sup>. Dit gewicht ligt in de categorie 55-85kg, waarvoor een behandeling met 390 mg geïndiceerd is. Het Zorginstituut neemt, net als de registratiehouder, aan dat het aantal patiënten dat minder dan 55 kg weegt gelijk is aan het aantal patiënten dat 85 kg of meer weegt. In de budgetimpactanalyse zal dus gerekend worden met een inductiebehandeling van eenmalig 390 mg intraveneus.

**Tabel 6: Aanbevolen inductiebehandeling met ustekinumab voor de ziekte van Crohn op basis van lichaamsgewicht <sup>[11]</sup>**

Lichaamsgewicht van de patiënt op het moment van toediening	Aanbevolen dosis	Aantal injectieflacons van 130 mg
≤55 kg	260 mg	2
>55 kg tot ≤85 kg	390 mg	3
>85 kg	520 mg	4

**Tabel 7: Geneesmiddelkosten ustekinumab <sup>[9, 11]</sup>**

	Dosering	AIP per stuk	Toedieningen per jaar
Ustekinumab 130 mg	Eenmalig 2-4 flacons	€ 2.505,24	2-4
Ustekinumab 90 mg	1 x per 8-12 weken	€ 2.422,69	4,3-6,5

Uit Nederlandse registerdata (de ICC), blijkt dat 59% van de patiënten een doseringsinterval van 8 weken krijgt en 41% een interval van 12 weken [15, 19, 20]. Het Zorginstituut neemt deze verhouding ook mee in de berekeningen voor de gemiddelde kosten per patiënt per jaar. In tabel 8 staan de kosten per patiënt in het startjaar en de opeenvolgende onderhoudsjaren met ustekinumab.

**Tabel 8: Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van ustekinumab bij matige tot ernstige ziekte van Crohn**

	Dosering	Toedieningen	Gemiddelde kosten per patiënt
<b>Kosten startjaar</b>			
Inductiebehandeling	Eenmalig intraveneus	1	€ 7.516
Onderhoudsdosering (subcutaan)	1x per 8 weken (59%)	5,5*	€ 7.808**
	1x per 12 weken (41%)	3,7	€ 3.678
<b>Totale kosten startjaar</b>			<b>€ 19.002#</b>
<b>Kosten onderhoudsjaar</b>			
Onderhoudsdosering	1x per 8 weken (59%)	6,5	€ 9.227
	1x per 12 weken (41%)	4,3	€ 4.347
<b>Totale kosten onderhoudsjaar</b>			<b>€ 13.574</b>

\*Aantal resterende toedieningen in jaar 1 = (52 weken – 8 weken inductie) / 8 wekelijks

\*\*Voorbeeldberekening = 5,5 \* €2.422,69

#Voorbeeldberekening = €7.516 + 59% \* €7.808 + 41% \* €3.678

#### Verhouding vedolizumab en ustekinumab

Uit declaratiedata komt naar voren dat ustekinumab vaker wordt voorgeschreven dan vedolizumab voor CD [7]. Omgerekend is het marktaandeel van vedolizumab op dit moment 0,38 en het marktaandeel van ustekinumab 0,62.

Als deze marktaandelen meegenomen worden in de gemiddelde kosten per patiënt per jaar, dan resulteert dat in gemiddeld €18.528 (0,38 \* € 17.759 + 0,62 \* € 19.002) per patiënt in het startjaar en €14.003 per patiënt in opeenvolgende onderhoudsjaren (0,38 \* €14.701 + 0,62 \* €13.574).

#### Therapietrouw

Er is geen informatie beschikbaar over de therapietrouw van upadacitinib, vedolizumab en ustekinumab. In de berekening van de budgetimpactanalyse wordt een therapietrouw van 100% gehanteerd.

#### Additionele kosten

Uitsluitend geneesmiddelkosten zullen worden meegenomen in de budgetimpactanalyse. Er is hierbij geen rekening gehouden met het eigen risico of eigen bijdragen.

Doordat ustekinumab en vedolizumab subcutaan en intraveneus worden toegediend, kan dit additionele kosten met zich meebrengen ten opzichte van upadacitinib.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met upadacitinib is gelijk aan de patiënten die momenteel met vedolizumab en ustekinumab behandeld worden. Gecorrigeerd voor groei en een verwachte vergoeding in 2024, zijn dit 5.886 patiënten in jaar 1.
- Er vindt een verdere groei van patiënten plaats van 4% en 1% in jaar 2 en 3 respectievelijk.
- De marktpenetratie bedraagt 10% in jaar 1, 16,3% in jaar 2 en 22,5% in jaar 3.
- Upadacitinib substitueert gedeeltelijk vedolizumab en ustekinumab.
- Het huidige marktaandeel van vedolizumab is 0,38 en het marktaandeel van ustekinumab is 0,62.
- 18% van de patiënten had geen respons na 12 weken inductie met eenmaal daags 45 mg upadacitinib, waardoor inductie werd verlengd met 12 weken eenmaal daags 30 mg.
- In scenario 1 gebruikt 25% van de patiënten eenmaal daags 15 mg en 75% van de patiënten eenmaal daags 30 mg upadacitinib tijdens de onderhoudsfase.
- In scenario 2 is de verdeling van het aantal patiënten dat eenmaal daags 30 en 15 mg upadacitinib gebruikt in de onderhoudsfase gelijk (50/50).
- De behandeling met vedolizumab wordt 95% intraveneus en 5% subcutaan gegeven.
- Van de patiënten behandeld met vedolizumab, is het doseringsinterval 81,7% achtwekelijks, 3,7% zevenwekelijks, 11% zeswekelijks en 3,7% vierwekelijks, waarbij 49% een extra dosering krijgt tijdens de inductiefase in week 10.
- De inductiebehandeling van ustekinumab is gemiddeld eenmalig 390 mg intraveneus.
- Van de patiënten behandeld met ustekinumab, is het doseringsinterval in 59% achtwekelijks, en in 41% twaalfwekelijks.
- Patiënten continueren gedurende 3 jaar de behandeling (geen discontinuatie).
- Volledige therapietrouw (100%).



## 3 Budgetimpactanalyse

### 3.1 Budgetimpact: scenario 1

In Tabel 9 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer upadacitinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie matige tot ernstige ziekte van Crohn, waarbij aangenomen wordt dat 75% van de patiënten eenmaal daags 30 mg zal gaan gebruiken en 25% van de patiënten eenmaal daags 15 mg upadacitinib. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 9: Raming van de totale kosten van de toevoeging van upadacitinib aan het behandelarsenaal voor matige tot ernstige ziekte van Crohn**

Jaar	Aantal patiënten		Totale kosten/jaar		Totale kosten/jaar
	Starten	Onderhoud	Upadacitinib	Ustekinumab / Vedolizumab	Inclusief substitutie
1	589	0	€ 13.025.124	€ 10.913.547	€ 2.111.577
2	406	589	€ 20.104.852	€ 15.770.274	€ 4.334.578
3	396	995	€ 27.553.310	€ 21.270.035	€ 6.283.275

### 3.2 Budgetimpact: scenario 2

In Tabel 10 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer upadacitinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie matige tot ernstige ziekte van Crohn, waarbij de onderhoudsdosering een gelijke verdeling betreft over eenmaal daags 30 mg en 15 mg upadacitinib. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 10: Raming van de totale kosten van de toevoeging van upadacitinib aan het behandelarsenaal voor matige tot ernstige ziekte van Crohn**

Jaar	Aantal patiënten		Totale kosten/jaar		Totale kosten/jaar
	Starten	Onderhoud	Upadacitinib	Ustekinumab / Vedolizumab	Inclusief substitutie
1	589	0	€ 11.860.336	€ 10.913.547	€ 946.789
2	406	589	€ 17.702.937	€ 15.770.274	€ 1.932.663
3	396	995	€ 24.068.959	€ 21.270.035	€ 2.798.924



## 4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een inschatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van upadacitinib (Rinvoq®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel. Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie, met een marktpenetratie van 22,5%, 1.391 patiënten behandeld zullen worden met upadacitinib. De kosten per patiënt per jaar zullen gemiddeld in het startjaar €20.136 tot € 22.114 bedragen, en in onderhoudsjaren €16.176 tot € 18.891. Het macrokostenbeslag van upadacitinib (Rinvoq®) zal bij deze patiënten €24,1 tot €27,6 miljoen bedragen. Rekening houdend met substitutie van vedolizumab en ustekinumab zijn de meerkosten €2,8 tot €6,3 miljoen in het derde jaar.

Er heerst onzekerheid over het percentage dat de lage of hogere dosering upadacitinib krijgt. Daarnaast is er ook onzekerheid over het aantal patiënten dat na anti-TNF- $\alpha$  in aanmerking komt voor behandeling en de marktpenetratie van upadacitinib.

Stakers worden niet meegenomen in deze BIA. Aangezien er ook gestaakt zal worden bij gebrek aan effectiviteit bij vedolizumab en ustekinumab, is de verwachting dat door substitutie van deze geneesmiddelen het niet meenemen van stakers weinig invloed zal hebben op de budgetimpact.

Het is mogelijk dat ziekenhuizen zowel vedolizumab als ustekinumab inkopen voor een lagere prijs dan de AIP. Mogelijk kan dit leiden tot een onderschatting van de werkelijke meerkosten van upadacitinib. Daarnaast vindt door substitutie van vedolizumab en ustekinumab met upadacitinib er wel een kostenreductie plaats in de toedienkosten. Dit aangezien upadacitinib een orale toediening betreft, in tegenstelling tot de intraveneuze toediening van ustekinumab (inductie) en vedolizumab.

Het Zorginstituut benadrukt dat er vanwege de gelijke therapeutische waarde van upadacitinib t.o.v. vedolizumab en ustekinumab geen sprake mag zijn van meerkosten. Tot slot merkt het Zorginstituut op dat ustekinumab in juli 2024 uit patent zal gaan <sup>[21]</sup>, waardoor biosimilars van ustekinumab op de markt zullen komen en mogelijk een prijsdaling wordt ingezet.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 4 december 2023.*





## 5 Referenties

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken Rinvoq (upadacitinib). 2019.
2. NVMDL. Inflammatoire darmziekten volwassenen. 2022.
3. NVMDL. Handleiding behandeling IBD – 2014-2015. Moderniseren van de Richtlijn IBD 2009. 2015.
4. NVMDL. Vedolizumab voor chronische darmontstekingen. 2020.
5. NVMDL. Ustekinumab bij de ziekte van Crohn. 2017.
6. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 14: 4-22.
7. VEKTIS. Add-on declaratiedata
8. ZIN. Horizonscan Geneesmiddelen Upadacitinib Retrieved 04-10-2023, from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/upadacitinib-chronische-immuunziekten-darmziekten%5B2%5D/versie3>.
9. G Standaard. Z-Index november 2023.
10. European Medicines Agency. EPAR Assessment Report Upadacitinib Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0027. 2023.
11. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Stelara (ustekinumab). 2013.
12. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Entyvio (vedolizumab). 2018.
13. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388: 1966-80.
14. European Medicines Agency (2023). EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. Retrieved 23-01, 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki#all-documents-section>.
15. Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 123-34.
16. Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry - Vedolizumab. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107: 1189-99.
17. Volkers A, Straatmijer T, Duijvestein M, et al. Real-world experience of switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab maintenance treatment for inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56: 1044-54.
18. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1946-60.
19. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 33-45.
20. Straatmijer T, Biemans VBC, Hoentjen F, et al. Ustekinumab for Crohn's

Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1920-30.

21. ZIN. Overzicht patentverloop dure geneesmiddelen. Retrieved 04-10-2023, from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/binaries/content/assets/horizonsca/overzicht-patentverloop-dure-geneesmiddelen-01--2023.pdf>.