

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til colitis ulcerosa

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	60337
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Colitis ulcerosa.....	4
2.2	Behandling af colitis ulcerosa.....	5
2.3	Lægemidlerne.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Valg af effektmål.....	8
4	Øvrige forhold.....	10
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur.....	10
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	10
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	11
5.3	Udvælgelse af litteratur.....	11
6	Kvalitetsvurdering.....	11
7	Databehandling og analyse.....	12
8	Referencer.....	13
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
10	Versionslog.....	16

Forkortelser

BIOIBD:	Database for Biologisk Behandling af Inflammatoriske Tarmsygdomme
BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
CRP:	C-reaktivt protein
DSGH:	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	Hazard ratio
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
i.v.:	Intravenøs
JAK:	Januskinase
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og outcome
PP:	<i>Per Protocol</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
s.c.:	Subkutan
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF α :	Tumornekrose-faktor-alfa

1 Formål

Medicinrådet ønsker med den fælles regionale behandlingsvejledning at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed af lægemidler til behandling af colitis ulcerosa. Medicinrådets behandlingsvejledning vil kun omfatte lægemidler, som anvendes efter førstevalgs medicinsk behandling, som er 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider eller immunsuppressiv behandling (azathioprin eller 6-mercaptopurin). Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen redegøre for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området, som følger:

- Det nye lægemiddel tofacitinib er i Medicinrådets proces for vurdering af nye lægemidler¹ og er relevant at indplacere i behandlingsvejledningen.

Efter Medicinrådets indstilling er endnu et nyt lægemiddel, ustekinumab, ved at blive vurderet i Medicinrådets proces for vurdering af nye lægemidler. Ustekinumab medtages derfor i behandlingsvejledningen.

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen for colitis ulcerosa ikke udfærdige en ny evidensgennemgang af lægemidler, der er godkendt til behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa hos børn eller til behandling af akut svær colitis ulcerosa, da Medicinrådet ikke har vurderet nye lægemidler til disse indikationer. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at det nuværende baggrundsnotat fra RADS gældende fra 2017 er tidssvarende for disse indikationer. Når Medicinrådets behandlingsvejledning er udarbejdet, vil disse eksisterende anbefalinger udarbejdet af RADS blive indført heri.

2 Baggrund

2.1 Colitis ulcerosa

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

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

Colitis ulcerosa debuterer hyppigst omkring 20-35-årsalderen men kan debutere i tidlig barnealder og hos ældre. Antallet af patienter med colitis ulcerosa i Danmark blev i 2013 anslået til 35.200, og incidensen var ca. 18,6 pr. 100.000 [1]. Incidensen i Danmark er let stigende og blandt de højeste i verden [1,5]. Hos børn under 15 år var incidensen i 2013 ca. 4,2 pr. 100.000 [1].

¹ Tofacitinib er anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til bioerfarne patienter d. 28. august 2019

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

2.2 Behandling af colitis ulcerosa

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

Målet med behandlingen af colitis ulcerosa er at behandle den akutte sygdom, dvs. inducere klinisk remission og dernæst at fastholde remissionen uden brug af kortikosteroider for dermed at forbedre patientens livskvalitet. Da langvarig behandling med kortikosteroider er forbundet med væsentlige bivirkninger, er det ligeledes et mål at mindske patienternes brug heraf.

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

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har i 2016 ligestillet de tre lægemidler golimumab, infliximab og vedolizumab som 1., 2. og 3. linjebehandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, mens adalimumab kan overvejes som 3. linjebehandling [7]. Sidenhen har Medicinrådet anbefalet endnu et lægemiddel, tofacitinib, som mulig standardbehandling til BMSL-erfarne patienter, og er ved at vurdere ustekinumabs værdi til patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.

Der findes ingen præcise opgørelser over andelen af danske patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som er i behandling med et BMSL. På baggrund af data fra Region Nordjylland skønnes det på landsplan, at der er ca. 1.600 patienter i behandling, og at ca. 500 patienter pr. år starter ny behandling med et af de lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen. En undersøgelse af børn i perioden fra 1998-2008 viste, at ca. 17-19 % var i behandling med et TNF-hæmmende lægemiddel 5 år efter diagnosen [8].

2.3 Lægemidlerne

I tabel 1 ses en oversigt over lægemidler, der er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af moderat til svær aktiv colitis ulcerosa hos voksne, som har haft utilstrækkelig respons, mistet respons på, var intolerante over for eller har kontraindikationer mod behandling med 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider, azathioprin eller 6-mercaptopurin.

Tabel 1: Oversigt over lægemidler indiceret til moderat til svær aktiv colitis ulcerosa

ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
L04AA29	Tofacitinib	Januskinase (JAK)-hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> En tablet a 10 mg to gange dagligt i 8 – 16 uger. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> En tablet a 5 mg to gange dagligt.
L04AA33	Vedolizumab	$\alpha_4\beta_7$.integrinhæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> I.v. 300 mg hver 8. uge.
L04AB02	Infliximab	TNF α -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
L04AB04	Adalimumab	TNF α -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 40 mg hver 2. uge.
L04AB06	Golimumab	TNF α -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> S.c. 200 mg uge 0, 100 mg uge 2. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> 50 mg (< 80 kg); 100 mg (\geq 80 kg) hver 4. uge.
L04AC05	Ustekinumab	Interleukin 12/23-hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. afhængig af legemsvægt: \leq 55 kg: 260 mg 55-85 kg: 390 mg \geq 85 kg: 520 mg. <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 90 mg hver 12. uge.

Dosering af infliximab og ustekinumab er baseret på patientens vægt. Fagudvalget anslår, at patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa i gennemsnit vejer ca. 75 kg².

3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i behandlingsvejledningen. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, interventionerne, alternativ til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (effektmål). Dette betegnes på engelsk PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes).

Patienter, som ikke har modtaget anden behandling end førstevalgs medicinsk behandling, som omfatter behandling med 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider, azathioprin eller 6-mercaptopurin, betegnes som

² Data er opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med colitis ulcerosa.

BMSL-naive patienter. Patienter, som har modtaget behandling med et eller flere BMSL, betegnes som BMSL-erfarne. Fagudvalget finder det vigtigt at se på både BMSL-naive og BMSL-erfarne patienter, da effekten af lægemidler kan være forskellig i de to populationer. Der er derfor opstillet 2 kliniske spørgsmål, som ønskes besvaret i behandlingsvejledningen.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne (≥ 18 år) BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling (jf. afsnit 2.2).

Intervention (dosering i henhold til tabel 1)

Tofacitinib

Vedolizumab

Infliximab

Adalimumab

Golimumab

Ustekinumab.

Komparator

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Angivet i tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Voksne (≥ 18 år) BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling (jf. afsnit 2.2).

Intervention (dosering i henhold til tabel 1)

Tofacitinib

Vedolizumab

Infliximab

Adalimumab

Golimumab

Ustekinumab.

Komparator

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Angivet i tabel 2.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 2 indeholder de effektmål, som fagudvalget finder nødvendige for at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. Derudover er der taget stilling til vigtigheden af de valgte effektmål og opsat grænser for mindste klinisk relevante forskelle.

Fagudvalget vil i vurderingen af absolutte forskelle, inddrage konfidensintervaller for at tage højde for usikkerheden omkring punkttestimatet.

Tabel 2: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed og måleenhed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission, efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Kritisk	Andel patienter med total Mayo score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Systemisk steroidfri remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Kritisk	Andel patienter, der ikke er i systemisk steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint
Bivirkninger*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser	5 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	
Mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Vigtig	Andel patienter med endoskopisk subscore ≤ 1	10 procentpoint
Livskvalitet*	Vigtig	Andel patienter, der opnår score ≥ 170 på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procentpoint
		Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	16 point

* For disse effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Såfremt der ikke eksisterer data med de angivne tidshorisonter, ønsker fagudvalget data med en så lang opfølgningstid som muligt. Fagudvalget ønsker ligeledes data med en så lang opfølgningstid som muligt for effektmål omhandlende lægemidlets sikkerhed. Hvis der er forskel på måden, de enkelte effektmål opgøres på tværs af studier, vil fagudvalget vurdere, hvorvidt effektmålene er sammenlignelige.

Kritiske effektmål

Klinisk remission, efter induktionsbehandling

Fagudvalget finder, at klinisk remission efter induktionsbehandlingen, i uge 6-8, er et kritisk effektmål, da tidlig remission er afgørende for patienter med colitis ulcerosa. Ved ufuldstændigt, manglende respons eller forværring efter induktionsbehandling ophører behandlingen, og den videre behandlingsstrategi afgøres i samråd med patienten [6].

Klinisk remission er defineret ved en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og blod i afføringen-score = 0. Mayo-score er det mest anvendte scoringssystem i kliniske studier til at vurdere sygdomsaktivitet hos patienter med colitis ulcerosa [9].

Mayo-score indeholder en samlet vurdering af følgende fire subscores: afføringshyppighed, blod i afføringen, endoskopiske fund og en samlet vurdering af sygdomsaktiviteten (global assessment) foretaget af en kliniker. For hvert område er der fire svarmuligheder (0 til 3 point), og den samlede score går således fra 0 til 12 point, hvor en højere score indikerer sværere sygdomsaktivitet [9,10].

I en international undersøgelse med 46 klinikere var størstedelen af de adspurgte (52,2 %) enige i, at den mindste klinisk relevante forskel for klinisk remission ved colitis ulcerosa er 10 procentpoint ved sammenligning af to lægemidler [11]. Fagudvalget er enige i denne vurdering og finder, at en forskel på 10 procentpoint er klinisk relevant, og har lagt dette til grund i vurderingen.

Systemisk steroidfri remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Langvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan være forbundet med væsentlige bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at systemisk steroidfri remission efter 52 uger er et kritisk effektmål.

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

Fagudvalget vurderer, at hvis mere end 10 procent flere opnår systemisk steroidfri remission ved behandling med et af lægemidlerne i forhold til et andet, er der en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne.

Bivirkninger

Bivirkninger belyser de negative konsekvenser, patienten kan opleve ved behandling med lægemidler. Da colitis ulcerosa er en livslang sygdom, og der ikke findes kurative lægemidler og hvor kun kirurgi kan fjerne sygdommen, anser fagudvalget bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker at se på bivirkninger ud fra et kvantitativt mål, alvorlige uønskede hændelser og et kvalitativt mål, i form af en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne.

Alvorlige uønskede hændelser: Fagudvalget finder, at andelen af patienter, som oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser, er særligt relevant for vurderingen af, om lægemidlerne kan ligestilles til behandling af colitis ulcerosa. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er klinisk relevant.

Bivirkninger: Fagudvalget vil derudover foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for de enkelte lægemidler, med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, type, hyppighed og håndterbarhed. Fagudvalget ønsker særligt at belyse, hvor lægemidlerne adskiller sig fra hinanden.

Vigtige effektmål

Mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Mukosal heling er defineret ved en endoskopisk subscore ≤ 1 (subscoren indgår i den samlede Mayo-score). Subscoren afspejler inflammationens sværhedsgrad i slimhinden, og scoren går fra 0-3, hvor en højere score indikerer mere udtalt inflammation i slimhinden [10]. Mukosal heling er et vigtigt klinisk behandlingsmål, da det er indikator for behandlingseffekt og en prognostisk markør for langtidseffekt af behandlingen [12,13].

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

Livskvalitet

Da patienternes livskvalitet påvirkes betragteligt ved moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, finder fagudvalget, at livskvalitet er et vigtigt effektmål. Til at måle livskvalitet blandt patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom anvendes Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), som er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme [14]. Spørgeskemaet består af 32 spørgsmål fordelt på fire dimensioner: afføringssymptomer, emotionel sundhed, systemiske symptomer og social funktion. Skalaen går fra 32 til 224, hvor en højere værdi indikerer bedre livskvalitet.

I litteraturen er det angivet, at patienter, som er i remission, typisk har en score på IBDQ-skalaen mellem 170-190 [15]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, som opnår en samlet score på minimum 170, er klinisk relevant.

Det er ligeledes angivet i litteraturen, at en ændring på ≥ 16 point fra baseline er klinisk relevant og indikerer behandlingsrespons [15,16]. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel for en gennemsnitlig ændring fra baseline er en ændring på ≥ 16 point.

4 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for initiering af behandling, skift, seponering, interval- og dosisjustering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Der vil ikke blive udført en systematisk litteratursøgning på patientværdier og præferencer. Litteratur udvalgt på baggrund af den systematiske søgning for de kliniske spørgsmål, og som omhandler patientværdier og præferencer vil kunne blive inddraget i vurderinger af lægemidlernes indbyrdes placering og ligestilling. Patientværdier og præferencer kan ligeledes indgå i vurderingen ved at inddrage viden og erfaring fra fagudvalget.

5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [17].

5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører alle lægemidler omfattet af denne behandlingsvejledning til behandling af moderat til svær colitis ulcerosa, og de tilgængelige retningslinjer forventes ikke at indeholde alle interventioner og effektmål, der er defineret i det kliniske spørgsmål. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Der vil blive søgt efter systematiske oversigtsartikler og primærartikler. Eventuelle andre oversigtsartikler, som fagudvalget har kendskab til, der ikke er systematiske, vil kun blive anvendt til at sammenholde referencer med inkluderede primærartikler.

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Der vil blive søgt efter randomiserede kontrollerede forsøg (RCT). Lægemidlernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

5.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de systematiske oversigtsartikler og primærartikler, der fremkommer ved søgningen. Studierne vil blive udvalgt på baggrund af, om de opfylder kriterierne for population, intervention, komparator, effektmål samt studiedesign.

Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive diskuteret af mindst to personer og herefter in- eller ekskluderet på baggrund af konsensus. To personer gennemlæser hernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes af mindst to personer, og hvis der ikke kan opnås enighed om in- eller eksklusion, drøftes det med en tredje person.

Hvis systematiske oversigtsartikler ikke lever op til kvalitetskravene eller kan besvare de kliniske spørgsmål, vil de blive læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, dvs. initiering, skift, seponering, interval- og dosisjustering samt monitorering af effekt for de enkelte lægemidler. Systematiske oversigtsartikler bliver desuden brugt til at krydstjekke litteratursøgningen.

Primærartikler, som omhandler randomiserede kontrollerede studier, inkluderes. Andre studiedesigns end RCT medtages som udgangspunkt ikke, medmindre fagudvalget har kendskab til, at der findes relevant information i andre studier, som ikke er RCTs.

6 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen vil, hvis muligt, blive angivet, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

For dikotome effektmål (dvs. effektmål, som kun har to mulige udfald, f.eks. enten ”ja” eller ”nej”) vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som kan defineres af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, vil der blive foretaget en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [18]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på binomial likelihoods for dikotome effektmål. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en *fixed effects* model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på *random effects* modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve. De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), kan data blive syntetiseret narrativt. Valget af syntesemåde vil blive begrundet.

8 Referencer

1. Lophaven SN, Lyng E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):961–72.
2. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–70.
4. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):300–5.
5. Mertz B, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Ascanius B, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995–2011) and Crohn's disease (1995–2012) — Based on nationwide Danish registry data. *J Crohn's Colitis.* 2014;(May):1274–80.
6. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-lassen I, et al. Guideline biologisk behandling. 2013;1–13.
7. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2016.
8. Larsen MD, Qvist N, Nielsen J, Kjeldsen J, Nielsen RG, Nørgård BM. Use of Anti-TNF α Agents and Time to First-time Surgery in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(6):650–6.
9. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(2):763–86.
10. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–9.
11. Olivera P, Sandborn WJ, Panés J, Baumann C, D'Haens G, Vermeire S, et al. Physicians' perspective on the clinical meaningfulness of inflammatory bowel disease trial results: an International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:773–83.
12. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324–38.
13. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412–22.
14. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(3):284–92.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122:512–30.

16. Irvine E, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak R, Groll A, et al. Quality of life: A valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;106(2).
17. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016;
18. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(3):279–301.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

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

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Susanne Thiesen Gren (projektdeltager) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.