

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for tofacitinib til behandling af colitis ulcerosa

Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer ApS
ATC-kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus kinase inhibitor
Administration/dosis	Tabletter 10 mg to gange dagligt i otte uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt.
EMA-indikation	Tofacitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerativ colitis (UC), der har haft et utilstrækkeligt respons, ophørt respons, eller har været intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel.
Godkendelsesdato	24. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	24. oktober 2018
Dokumentnummer	25452
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Tofacitinib	4
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	5
3.3	Valg af effektmål	5
	Kritiske effektmål.....	6
	Vigtige effektmål.....	7
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling/analyse.....	9
6	Andre overvejelser.....	10
7	Referencer.....	11
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	12

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
i.v.:	Intravenøs
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
PICO:	Population, intervention, komparator og outcome
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
s.c.:	Subkutan
SD:	Standarddeviation
SMD:	Standardized Mean Difference
UC:	Colitis ulcerosa (<i>Ulcerative Colitis</i>)

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tofacitinib som mulig standardbehandling af patienter med colitis ulcerosa (UC). I protokollen angives en definition af populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende tofacitinib modtaget den 22. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tofacitinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tofacitinib og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

UC er en kronisk, inflammatorisk tarmsygdom med uspecifik inflammation i ende- og tyktarmens slimhinde. Sygdommen påvirker oftest/altid endetarmen og nedre dele af tyktarmen. Efter den første episode af UC oplever patienten ofte skiftende perioder med henholdsvis spontan remission, hvor sygdommen ikke giver symptomer, og tilbagefald.

Patienter med moderat til svær UC har symptomer i form af blodige diarréer og/eller afgang af blodigt slim per rektum ved/imellem defækationer [1,2].

Prævalensen af UC i Danmark er estimeret til ca. 35.000 personer, og incidensen er ca. 18,6 pr. år pr. 100.000 personer. Incidensen i Danmark er blandt den højeste i verden og er stigende [3,4].

2.1 Nuværende behandling

Ved kronisk aktiv UC kan biologisk behandling initieres, hvis sygdommen ikke bliver bragt i remission under steroidbehandling, hvis sygdommen recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, hvis sygdommen ikke bliver holdt i remission med immunosuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvis kirurgi ikke er at foretrække [2].

Hos cirka en tredjedel af patienterne aftager effekten af den biologiske behandling, hvorefter dosis kan øges, eller intervallerne mellem behandling må afkortes. Ved ophør af behandlingsrespons kan patienterne i 25-35 % af tilfældene opnå en effekt ved at skifte til en anden biologisk behandling [2].

RADS har i 2016 ligestillet de biologiske lægemidler infliximab, golimumab og vedolizumab som 1. og 2. linjebehandling af UC ved bionave og bioerfarne patienter, mens adalimumab kan overvejes som 3. linjebehandling [5]. Adalimumab, golimumab og infliximab er TNF-alfa hæmmere og vedolizumab er en integrinhæmmer.

2.2 Tofacitinib

Tofacitinib virker ved at binde sig til og blokere Janus kinase-familiens enzymer. Disse enzymer spiller en vigtig rolle i inflammationsprocessen ved UC og ved at blokere enzymerne, reduceres inflammationen og andre sygdomssymptomer.

Den anbefalede dosis er 10 mg to gange dagligt i otte uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt. Tofacitinib gives som en tablet, og patienten kan dermed selv administrere behandlingen.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af tofacitinib til bionaive patienter med moderat til svær UC sammenlignet med henholdsvis infliximab og vedolizumab?*

Population

Bionaive patienter med moderat til svær UC, der er bionaive og opfylder kriterierne for biologisk behandling (jf. afsnit 2.1).

Intervention

Tofacitinib 10 mg to gange dagligt i otte uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt.

Komparator

Fagudvalget ønsker at sammenligne tofacitinib med to standardbehandlinger med forskellige virkningsmekanismer (en TNF-alfa hæmmer og en integrinhæmmer):

- Infliximab intravenøs (i.v.) infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.
- Vedolizumab i.v. infusion 300 mg uge 0, 2 og 6, herefter 8. uge.

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål er oplistet i tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

1. *Hvad er den kliniske merværdi af tofacitinib til bioerfarne patienter med moderat til svær UC sammenlignet med henholdsvis infliximab og vedolizumab?*

Population

Bioerfarne patienter med moderat til svær UC, der opfylder kriterierne for biologisk behandling (jf. afsnit 2.1).

Intervention

Tofacitinib 10 mg to gange dagligt i otte uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt.

Komparator

Fagudvalget ønsker at sammenligne tofacitinib med to standardbehandlinger med forskellige virkningsmekanismer (en TNF-alfa hæmmer og en integrinhæmmer):

- Infliximab intravenøs (i.v.) infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge.
- Vedolizumab i.v. infusion 300 mg uge 0, 2 og 6, herefter 8. uge.

Effektmål

Kritiske og vigtige effektmål er oplistet i tabel 1.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i

relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Klinisk remission, uge 8	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med total Mayo score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Steroidfri remission, uge 52	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ikke er i steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en alvorlig uønsket hændelse	Forskel på 5 procentpoint
Mukosal heling, uge 8	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med endoskopisk subscore ≤ 1	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Mukosal heling, uge 52	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med endoskopisk subscore ≤ 1	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
IBDQ	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Andel patienter der opnår score ≥ 170	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
			Ændring fra baseline	Forskel i ændring svarende til den validerede mindste klinisk relevante forskel (se nedenfor)

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Fagudvalget ønsker at basere den samlede kliniske merværdi af tofacitinib på en tidshorizont på 52 uger, men vurderer også enkelte effektmål efter 8 uger, jf. tabel 1. Såfremt der ikke eksisterer data med disse 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.

Kritiske effektmål

Klinisk remission, uge 8

Klinisk remission er defineret ved en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning-score = 0. Mayo-score er det mest anvendte scoringssystem i kliniske studier til at vurdere sygdomsaktivitet i UC. Mayo-score indeholder en samlet vurdering af følgende fire subscores: afføringsmønster, rektal blødning, endoskopiske fund og en samlet vurdering af sygdomsaktiviteten 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 høj score indikerer værre sværhedsgrad af UC [6].

Fagudvalget finder, at klinisk remission ved uge 8 er et kritisk effektmål, da tidlig remission er afgørende for patienten. 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 er 10 procentpoint ved sammenligning af to lægemidler [7]. Fagudvalget er enig i denne vurdering.

Steroidfri remission, uge 52

Steroidfri remission er defineret ved, at patienterne ikke er i steroidbehandling efter 52 uger og har en total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning-score = 0. Mayo-scoresystemet er beskrevet ovenfor.

Fagudvalget finder, at steroidfri remission efter 52 uger er et kritisk effektmål, da det anses som afgørende, at patienten ikke er i langvarig steroidbehandling og samtidig opretholder en langtidseffekt. Den forventede hændelsesrate ved behandling med vedolizumab er cirka 30 % [8], hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring. På den baggrund vurderer fagudvalget, at hvis 10 procent flere opnår steroidfri remission ved behandling med tofacitinib, er det klinisk relevant.

Alvorlige uønskede hændelser

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

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af de forskellige typer af uønskede hændelser med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for tofacitinib baseret på produktresuméet.

Vigtige effektmål

Mukosal heling, uge 8

Mukosal heling er defineret ved en endoskopisk subscore ≤ 1 (subscoren indgår i den samlede Mayo-score). Subscoren afspejler slimhindeudseendet ved en endoskopi, og scoren går fra 0-4, hvor en høj score indikerer værre sværhedsgrad af slimhindens udseende [6]. Mukosal heling er et vigtigt klinisk behandlingsmål, da det er prædikator for behandlingseffekt og en prognostisk markør for langtidseffekt af behandlingen.

Fagudvalget finder, at mukosal heling ved uge 8 er et vigtigt effektmål, da tidlig mukosal heling er vigtig for patienten. Den forventede hændelsesrate ved behandling med vedolizumab eller infliximab er mellem 30-60 % [5], hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring. På den baggrund vurderer fagudvalget, at hvis 10 procent flere opnår mukosal heling ved uge 8 ved behandling med tofacitinib, er det klinisk relevant.

Mukosal heling, uge 52

Mukosal heling er defineret ovenfor.

Fagudvalget finder, at mukosal heling ved uge 52 er et vigtigt effektmål, da langtidseffekten af behandlingen er betydningsfuld. Den forventede hændelsesrate ved behandling med vedolizumab eller infliximab er mellem 15-30 % [5], hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring. På den baggrund vurderer fagudvalget, at hvis 10 procent flere opnår mukosal heling ved uge 52 ved behandling med tofacitinib, er det klinisk relevant.

IBDQ

IBDQ er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme [6,9]. 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 er i remission, når de har en absolut score på 170 [10]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der opnår en samlet score på minimum 170, er klinisk relevant. Fagudvalget sætter den mindste klinisk relevante forskel relativt lavt, da fagudvalget vurderer, at man sjældent ser store ændringer i livskvalitetsskalaer i løbet af kliniske studier.

Det er ligeledes angivet i litteraturen, at en ændring på ≥ 16 point fra baseline er klinisk relevant og indikerer behandlingsrespons [10,11]. Fagudvalget ønsker derfor data også for gennemsnitlig ændring fra baseline og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ændring på ≥ 16 point.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel og komparator		Indikation
[tofacitinib, Xeljanz] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	[ulcerative colitis] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR (der forventes IKKE at være direkte sammenlignende studier, og derfor benyttes OR)		
[infliximab, Inflectra, Remicade, Remsima] [vedolizumab, Entyvio] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer</i>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I- og fase IIa-studier ekskluderes, studier med andre populationer end de her beskrevne ekskluderes og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Fagudvalget ønsker, at ansøger fastsætter det antagne niveau med udgangspunkt i tilgængelig litteratur. Ansøger bedes i den endelige ansøgning beskrive, hvordan det antagne niveau er fastsat.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Som angivet i afsnit 3.3 ønsker fagudvalget en opgørelse af bivirkningernes karakter ved behandling med tofacitinib. Fagudvalget finder dette særligt relevant, da tofacitinib er et nyt lægemiddel med en ny virkningsmekanisme ved UC, og da tofacitinibs administrationsvej (peroral) adskiller sig fra de biologiske lægemidler, der benyttes til behandling af UC i dag (s.c. og i.v.).

7 Referencer

1. 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 Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649–70.
2. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-Lassen I. Behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom med biologiske lægemidler Forfattere og korrespondance. 2013;1–12. Tilgængelig fra: http://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/guideline_biologiskbeh.pdf
3. 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* [internet]. 2014;(May):1274–80. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.006>
4. 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.
5. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2016.
6. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(18):1723–36. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606910>
7. 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.
8. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699–710.
9. 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.
10. 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.
11. 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).

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Jan Fallingborg <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup <i>Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck <i>Overlæge, dr.med., lektor</i>	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen <i>Ledende overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård <i>Cand.pharm., farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Charlotte Nielsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Anders Pærregaard <i>Overlæge, dr.med.</i>	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) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)