

Medicinrådets protokol for vurdering af ustekinumab til behandling af moderat til svær colitis ulcerosa

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	5. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	5. november 2019
Dokumentnummer	60966
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© 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, 5. november 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser.....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling.....	5
4.2	Ustekinumab.....	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
5.3	Valg af effektmål.....	8
6	Litteratursøgning.....	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Referencer.....	14
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
10	Versionslog.....	17
11	Bilag 1.....	18

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Stelara
Generisk navn	Ustekinumab
Firma	Janssen-Cilag
ATC-kode	L04AC05
Virkningsmekanisme	Ustekinumab er et humant monoklonalt antistof, som binder sig til cytokinerne IL-12 og IL-23. Ustekinumab forhindrer derved, at IL-12 og IL-23 bidrager til immunaktivering.
Administration/dosis	Induktion: Enkelt i.v. dosis baseret på kropsvægt ~ 6 mg/kg infusion uge 0: 260 mg [\leq 55 kg]; 390 mg [55 kg - 85 kg]; 520 mg [$>$ 85 kg]. Vedligeholdelsesbehandling: Subkutan injektion á 90 mg i uge 8, herefter hver 12. uge.
Forventet EMA-indikation	Behandling af moderat til alvorlig aktiv colitis ulcerosa hos voksne, der har haft et utilstrækkeligt respons, ophørt respons eller har været intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel eller har en medicinsk kontraindikation til disse behandlinger.

2 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
i.v.:	Intravenøs
HR:	<i>Hazard ratio</i>
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

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ustekinumab som mulig standardbehandling af patienter med colitis ulcerosa. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 ustekinumab modtaget den 17. juli 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af ustekinumab sammenlignet med dansk standardbehandling¹. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ustekinumab og hhv. infliximab og vedolizumab. Begge analyser skal indeholde både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

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].

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].

4.1 Nuværende behandling

Der findes ikke lægemidler, som helbreder patienterne. Førstevalgs medicinsk behandling ved colitis ulcerosa er 5-aminosalicylsyre, der anvendes både ved aktiv sygdom og som recidivprofylakse. Ved manglende effekt suppleres oftest med kortikosteroider og som vedligeholdelsesterapi med immunsuppressiv behandling (azathioprin eller 6-mercaptopurin). Ved manglende effekt af denne behandling, ved aktiv sygdom eller hvis sygdommen recidiverer trods immunsuppressiv behandling, og hvis kirurgi ikke er at

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

foretrække, kan behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) iværksættes efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologis (DSGH) retningslinjer [6].

Målet med behandlingen af colitis ulcerosa er at behandle den akutte sygdom, dvs. inducere klinisk remission og dernæst at fastholde remissionen uden brug af kortikosteroider for dermed at forbedre patientens livskvalitet. 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 behandling af bioerfarne patienter, dvs. det kan anvendes, efter at de ovenstående 1. linjepræparater har været prøvet.

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].

4.2 Ustekinumab

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt antistof, der specifikt binder sig til den delte p40-proteinunderenhed af interleukin (IL)-12 og IL-23, som er associerede med immunmedierede sygdomme. Ustekinumab hæmmer derved bioaktiviteten af IL-12 og IL-23 ved at forhindre, at p40 binder sig til receptorproteinet, der er udtrykt på overfladen af immunceller. Herved hæmmes det immunologiske respons, som skal medføre, at den inflammatoriske tilstand mindskes. Ustekinumab gives som induktion de første 8 uger og efterfølgende som vedligeholdelsesbehandling:

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

5 Kliniske spørgsmål

Patienter, som ikke har modtaget anden behandling end førstevalgs medicinsk behandling, som omfatter behandling med 5-aminosalicylsyre, kortikosteroider, azathioprin eller 6-mercaptopurin, betegnes som BMSL behandlingsnaive patienter. Patienter, som har modtaget behandling med et eller flere biologiske eller målrettede syntetiske lægemidler, betegnes som BMSL behandlingserfarne. Fagudvalget finder det vigtigt at se på både BMSL behandlingsnaive og BMSL behandlingserfarne patienter, da effekten af lægemidler kan være forskellig i de to populationer. Der er derfor opstillet 2 kliniske spørgsmål, som ønskes besvaret.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

BMSL behandlingsnaive patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (jf. afsnit 4.1).

Intervention

Ustekinumab intravenøs (i.v.) infusion 6 mg/kg uge 0: 260 mg hvis patienten vejer ≤ 55 kg, 390 mg hvis patienten vejer 55-85 kg, og 520 mg hvis patienten vejer > 85 kg. Subkutan (s.c.) injektion 90 mg uge 8, herefter hver 12. uge.

Komparator

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

- 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

Angivet i tabel 1. Begrundelsen for valg af effektmål er uddybet i afsnit 5.3.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

BMSL behandlingserfarne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der opfylder kriterierne for behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (jf. afsnit 4.1).

Intervention

Ustekinumab intravenøs (i.v.) infusion 6 mg/kg uge 0: 260 mg hvis patienten vejer ≤ 55 kg, 390 mg hvis patienten vejer 55-85 kg, og 520 mg hvis patienten vejer > 85 kg. Subkutan (s.c.) injektion 90 mg uge 8, herefter hver 12. uge.

Komparator

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

- 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

Angivet i tabel 1. Begrundelsen for valg af effektmål er uddybet i afsnit 5.3.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er den MKRF, som fagudvalget har defineret og finder, er den relevante grænse for, hvor stor forskellen mellem intervention og komparator skal være, for at behandlingen klinisk set anses at have merværdi. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. 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 og måleenhed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission, efter induktionsbehandling, uge 8	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med total Mayo-score ≤ 2 , ingen subscore > 1 og rektal blødning score = 0	10 procentpoint	5 procentpoint
Systemisk steroidfri remission, efter vedligeholdelsesbehandling, uge 52	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	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	5 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser*	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en alvorlig uønsket hændelse	5 procentpoint	2,5 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil		
Mukosal heling, vedligeholdelsesbehandling, uge 52	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med endoskopisk subscore ≤ 1	10 procentpoint	5 procentpoint
Livskvalitet*	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der opnår score ≥ 170 på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procentpoint	5 procentpoint
			Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	16 point	8 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 (uge 8)

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 fra 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, da 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 en eller flere alvorlige uønskede hændelser, er særligt relevant for vurderingen, da ustekinumab er et nyt lægemiddel med en ny virkningsmekanisme. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er klinisk relevant. Ved indirekte sammenligninger af ustekinumab med komparatorerne, bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling, og hvordan de alvorlige uønskede hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

Bivirkninger: Fagudvalget ønsker derudover at foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for de enkelte lægemidler med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, type, hyppighed og håndterbarhed. Fagudvalget ønsker særligt en belysning af, hvor ustekinumab adskiller sig fra hhv. infliximab og vedolizumab. Ansøger bedes derfor bidrage med en opgørelse og narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilerne baseret på studierne, produktresuméet og EPAR'en.

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

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da patienternes livskvalitet påvirkes betragteligt ved moderat til svær aktiv colitis ulcerosa. Til at måle livskvalitet blandt patienter med inflammatoriske tarmsygdomme 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: afførings symptomer, 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, som ligger 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 forskel i ændring fra baseline på ≥ 16 point er klinisk relevant og indikerer behandlingsrespons [15,16]. Fagudvalget ønsker derfor data også for gennemsnitlig ændring fra baseline og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ændring på ≥ 16 point.

Da data på livskvalitet kan være opgjort forskelligt i studierne, ønsker fagudvalget at anvende begge mål for livskvalitet i vurderingen.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor ustekinumab er sammenlignet direkte med hhv. infliximab og vedolizumab.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til en direkte sammenligning af ustekinumab og hhv. infliximab og vedolizumab.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af ustekinumab med hhv. infliximab og vedolizumab. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af ustekinumabs effekt og efter primærstudier af effekten af infliximab og vedolizumab. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment

reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler 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: de inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg, og opfølgningstiden skal være minimum 8 uger. Derudover skal studierne stemme overens med de kliniske spørgsmål og vedrøre de beskrevne populationer, de valgte komparatorer og indeholde minimum ét relevant effektmål. Andre studiedesigns end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I- og fase II-studier ekskluderes.

7 Databehandling og 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 tilgængelige 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).

Hvis der er mere end ét 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. Det skal desuden

vurderes, om studierne er homogene nok til en sammenligning. 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 standardafvigelser 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.

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).

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning 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. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Susanne Thiesen Gren (projekt- og metodeansvarlig) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	5. november 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1

Søgestrategi PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

Søgelinje	Søgetermer	Kommentar
1	"Colitis, Ulcerative"[mh]	Termer for indikation
2	(ulcerative[tiab] OR ulcerosa[tiab]) AND colitis[tiab]	
3	#1 OR #2	
4	Ustekinumab[mh]	Termer for lægemidler
5	ustekinumab[tiab] OR Stelara*[tiab] OR CNTO1275[tiab] OR CNTO-1275[tiab]	
6	Infliximab[mh]	
7	SB2 infliximab[nm]	
8	infliximab[tiab] OR PF-06438179[tiab] OR Remicade*[tiab] OR Inflectra*[tiab] OR Remsima*[tiab] OR CT-P13[tiab] OR Renflexis*[tiab] OR Flixabi*[tiab]	
9	vedolizumab[nm]	
10	vedolizumab[tiab] OR Entyvio*[tiab] OR MLN0002[tiab]	
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	Indikation og lægemidler kombineres
12	#3 AND #11	
13	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	RCT-filter
14	#12 AND #13	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
15	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Observational Study[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	
16	#14 NOT #15	
17	English[la] OR Danish[la] OR Norwegian[la] OR Swedish[la]	Afgrænsning på sprog
18	#16 AND #17	Endeligt resultat

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgestrategi, CENTRAL via Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Søgelinje	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Colitis, Ulcerative"]	Termer for indikation
#2	ulcerative colitis:kw	
#3	((ulcerative OR ulcerosa) NEAR/2 colitis):ti,ab	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	[mh Ustekinumab]	Termer for lægemidler
#6	(ustekinumab OR Stelara* OR CNTO1275 OR "CNTO 1275"):ti,ab,kw	
#7	[mh Infliximab]	
#8	(infliximab OR "PF 06438179" OR Remicade* OR Inflectra* OR Remsima* OR "CT P13" OR Renflexis* OR Flixabi*):ti,ab,kw	
#9	(vedolizumab OR Entyvio* OR MLN0002):ti,ab,kw	
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	
#11	#4 AND #10	Eksklusion af irrelevante publikationstyper og poster fra forsøgsregistre
#12	("conference abstract" OR review):pt	
#13	NCT*:au	
#14	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#15	#12 OR #13 OR #14	
#16	#11 NOT #15 in Trials	Endeligt resultat

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

so: source

[mh]: specifik syntaks for Medlines indekserede termer (MeSH)

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type