

## Ændring af RADS sammenligningsgrundlag

Efter afviklingen af RADS pr. 31. december 2016 har det vist sig at være nødvendigt at udsende ændringer og rettelser af en række RADS-dokumenter. Medicinrådet har påtaget sig opgaven med at udsende rettelser og præciseringer af RADS-dokumenter til regionerne.

Medicinrådet har den 30. maj 2018 godkendt følgende ændringer af RADS sammenligningsgrundlag. Udover den nævnte ændring har Medicinrådet ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS.

Denne tabel erstatter tabel i afsnit 12 "Sammenligningsgrundlag" i RADS baggrundsnotat for de inkluderede lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme.

**Ændringen gælder fra 1. juni 2018.**

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Periode ved sammenligning	Antal enheder (hætteglas, sprøjter/pen) ved sammenligning
Vedolizumab	300 mg hætteglas	78 uger (18 måneder)	11,00
Infliximab	100 mg hætteglas	78 uger (18 måneder)	38,50
Adalimumab	40 mg pen / sprøjte	78 uger (18 måneder)	43,00
Golimumab	50 mg pen / sprøjte	78 uger (18 måneder)	18,00
	100 mg pen / sprøjte		+
Ustekinumab	130 mg hætteglas	78 uger (18 måneder)	3,00
	90 mg pen / sprøjte		+
			5,75

Ændringslog:

Dato	Ændring
2018.03	Ændret som følge af fejl i beregningsgrundlaget for golimumab, og ustekinumab.
2018.05	Ændret som følge af fejl i beregningsgrundlaget for ustekinumab.

## Baggrundsnotat for dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Gastroenterologiske og pædiatriske afdelinger, som behandler patienter med kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	RADS Fagudvalg for dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme	
<b>Godkendt af RADS</b>	30. november 2016	Version: 3.0 Dok.nr: 237153 Offentliggjort: Januar 2017

### Indholdsfortegnelse

1 Formål .....	2
2 RADS anbefalinger .....	2
3 Forkortelser .....	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	4
6 Metode.....	6
7 Effekt og bivirkninger.....	8
8 Adhærens .....	13
9 Håndtering af lægemidlerne .....	14
10 Værdier og præferencer.....	14
11 Konklusion vedr. lægemidlerne .....	15
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	16
13 Kriterier for igangsætning af behandling .....	18
14 Monitorering af effekt og bivirkninger .....	19
15 Kriterier for skift af behandling .....	20
16 Kriterier for seponering af behandling.....	21
17 Algoritme.....	22
18 Monitorering af lægemiddelforbruget .....	24
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet .....	24
20 Referencer .....	25
21 Bilagsoversigt.....	29
22 Fagudvalgets sammensætning.....	30
23 Ændringslog .....	30

## 1 Formål

Formålet med RADS **behandlingsvejledninger** er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede. Formålet med RADS **baggrundsnotater** er at fremlægge beslutningsgrundlaget for behandlingsvejledningen. Formålet med RADS **lægemiddelrekommandationer** er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler, der skal anvendes.

## 2 RADS anbefalinger

Crohn's sygdom hos voksne	Luminal Crohn's sygdom (bio-naive og bio-erfarne)	Fistulerende Crohn's sygdom (bio-naive og bio-erfarne)
<b>1. linje</b> , uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>
<b>2. linje</b> , uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>
<b>3. linje</b> , uprioriteret	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>
<b>4. linje</b> , uprioriteret	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>

- Ved primær svigt (efter induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

Colitis ulcerosa hos voksne	Kronisk aktiv, moderat til svær colitis ulcerosa (bio-naive og bio-erfarne)	Akut svær colitis ulcerosa
<b>1. linje</b> , uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> </ul>
<b>2. linje</b> , uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	
<b>Anvend som 3. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	
<b>Overvej som 3. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> </ul>	

- Ved primær svigt (efter induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

Børn	Moderat til svær, aktiv Crohn's sygdom hos børn	Moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos børn
<b>1. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infliximab</li> <li>Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infliximab</li> </ul>
<b>2. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infliximab</li> <li>Adalimumab</li> </ul>	

### 3 Forkortelser

5-ASA	5-aminosalicylsyre
AGA	American Gastroenterological Association
BIOIBD	Database for Biologisk Behandling af Inflammatoriske Tarmsygdomme
CD	Crohn's sygdom (eng.: Crohn's disease)
CRP	C-reaktivt Protein
DSGH	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HBI	Harvey Bradshaw Index
IBD	Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (eng.: Inflammatory bowel disease)
IV	Intravenøs
JC virus	John Cunningham virus
MadCAM-1	Mukosalt Addressin Celleadhæsionsmolekyle-1
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
SC	Subkutan
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
TNF	Tumor Necrosis Factor
UC	Colitis Ulcerosa (eng.: Ulcerative Colitis)

### 4 Baggrund

#### 4.1 Introduktion

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af europæiske (ECCO), amerikanske (AGA), britiske og danske (DSGH) guidelines, samt nyeste systematiske reviews og metaanalyser vedrørende behandling af Crohn's sygdom (CD) og colitis ulcerosa (UC) med biologisk terapi<sup>1-19</sup>. GRADE-metodikken til systematisk indhentning og vurdering af data har været anvendt.

#### 4.2 Patientgrundlag

Antallet af patienter i Danmark med kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD) er formodentlig ca. 45.000, fordelt på ca. 15.000 med CD og ca. 30.000 med UC<sup>20,21</sup>. Incidensen af CD og UC er stigende, og der diagnosticeres ca. 450 nye tilfælde med CD og ca. 850 nye tilfælde med UC om året<sup>22,23</sup>. Hos børn (<16 år) er incidensen 3,3/100.000 for CD og 3,0/100.000 for UC. For børn er incidensen af CD 15-doblet i løbet af de seneste 25 år. Op mod 20 % af alle patienter med IBD diagnosticeres inden det fyldte 18 år.

Andelen af patienter i biologisk behandling er stigende. En præcis opgørelse over antal patienter i biologisk behandling eksisterer ikke, men det skønnes, at ca. 4.000 patienter med IBD i Danmark på et givet tidspunkt er i biologisk behandling. I et 7 års dansk populations-baseret studie fandt man, at 23,5 % og 6,0 % af patienter med hhv. CD og UC var i behandling med et biologisk lægemiddel<sup>24</sup>. En dansk undersøgelse fra 2016 dokumenterede, at i 2007 og 2008 var 29-41 % af børn med CD og 17-19 % med UC behandlet med biologisk lægemiddel 5 år efter diagnosen<sup>25</sup>.

## 5 Lægemedler

### Lægemedler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemiddelgrupper (i ATC-nummerorden). I baggrundsnotatet vil lægemidlerne blive nævnt i ATC-nummerrækkefølge.

#### Integrinantagonist

L04AA33 vedolizumab

#### Anti-TNF $\alpha$ -antistoffer

L04AB02 infliximab

L04AB04 adalimumab

L04AB06 golimumab

#### Interleukin 12/23 antistof

L04AC05 ustekinumab

#### Integrinantagonister

*Vedolizumab* er et humaniseret, monoklonalt antistof, der bindes specifikt til  $\alpha 4\beta 7$ -integrinet på T-hjælper lymfocytter målrettet tarmen. Ved at binde sig til  $\alpha 4\beta 7$  på lymfocytter hæmmer vedolizumab adhæsionen af lymfocytter til mukosalt addressin celleadhæsionsmolekyle-1 (MadCAM-1). MadCAM-1 udtrykkes fortrinsvis i tarmens endotelceller og er af betydning for ekstravasation af T-lymfocytter til væv i mave-tarmkanalen.

$\alpha 4\beta 7$ -Integrin-hæmmeren vedolizumab er i randomiserede, kontrollerede studier<sup>26</sup> i CD-patienter med moderat til svær aktivitet (og for en dels vedkommende tidligere svigt af TNF-hæmmer) signifikant bedre end placebo med hensyn til induktion af remission (men ikke respons), og blandt patienter med respons på vedolizumab var fortsat behandling med vedolizumab signifikant bedre end placebo, for så vidt angår vedligeholdelse af remission.

Vedolizumab er i randomiserede, kontrollerede studier i patienter med UC med moderat til svær aktivitet (og for en dels vedkommende tidligere svigt af TNF-hæmmer) signifikant bedre end placebo med hensyn til induktion af remission/respons, og blandt patienter med respons på vedolizumab var fortsat behandling med vedolizumab signifikant bedre end placebo, for så vidt angår vedligeholdelse af remission/respons<sup>27,28</sup>.

Som følge af erfaring med integrinantagonisten natalizumab (der medførte flere tilfælde af dødeligt forløbende progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) som resultat af en reaktivering af cerebral John Cunningham virus (JC-virus)), har der været særligt fokus på vedolizumabs eventuelle neurologiske bivirkninger. Da vedolizumab binder sig til  $\alpha 4\beta 7$  og dermed specifikt hæmmer binding til MadCAM-1, der primært er udtrykt i tarmens endotelceller, skulle vedolizumab ikke være forbundet med samme risiko for reaktivering af cerebral JC-virus som

natalizumab. Der er ikke rapporteret tilfælde af vedolizumab-associeret PML<sup>29</sup>. Ikke desto mindre bør alle patienter behandlet med vedolizumab monitoreres for nyopståede eller forværrede neurologiske symptomer og fund. Vedolizumab er associeret med bivirkninger i form af hovedpine, hypertension, infusionsreaktioner samt infektioner (primært øvre luftvejsinfektion, men enkelte tilfælde af alvorlige og/eller opportunistiske infektioner er også rapporteret). Leverpåvirkning forekommer, om end sjældent. Om end foreliggende data ikke indikerer, at vedolizumab øger risiko for malignitet, er erfaringen endnu sparsom. Der foreligger ikke direkte sammenligning af anti-TNF $\alpha$ -antistoffers og vedolizumabs bivirkningsprofiler, og det er fagudvalgets vurdering, at vedolizumabs bivirkninger i antal og alvor er på linje med bivirkninger ved anvendelse af anti-TNF $\alpha$ -antistoffer.

### **Anti-TNF $\alpha$ -antistoffer**

Virkningsmekanismen for de i dette baggrundsnotat omtalte anti-tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$ -antistoffer er ens, nemlig en irreversibel binding til cytokinet TNF $\alpha$ , og virkningen må anses for at være en klasseeffekt.

Randomiserede, kontrollerede studier blandt såvel patienter med luminal CD i moderat til svær grad som patienter med perianale fistler har demonstreret, at TNF $\alpha$ -hæmmerne infliximab<sup>30-33</sup> og adalimumab<sup>2,34,35</sup> i forhold til placebo signifikant øger andelen af patienter, som opnår og vedligeholder respons og remission. Om end der ikke foreligger studier, der direkte sammenligner de enkelte TNF $\alpha$ -hæmmers effekt, er andelen af patienter, der opnår og vedligeholder respons/remission, numerisk sammenlignelig for lægemidlerne.

Randomiserede, kontrollerede studier blandt såvel patienter med moderat til svær aktivitet UC har demonstreret, at TNF $\alpha$ -hæmmerne infliximab<sup>36</sup>, adalimumab<sup>37,38</sup> og golimumab<sup>39,40</sup> i forhold til placebo signifikant øger andelen af patienter, som opnår og vedligeholder respons og remission. For infliximab foreligger der desuden evidens for effekt som rescue-behandling ved fulminant aktiv UC<sup>19,41</sup>. Der foreligger ikke direkte sammenligninger af de enkelte TNF $\alpha$ -hæmmers effekt ved moderat til svær aktivitet.

Bivirkningsprofilerne for de tre TNF-hæmmere infliximab, adalimumab og golimumab er sammenlignelige, fraset infusionsreaktioner (influximab) og injektionsreaktion (adalimumab og golimumab). De hyppigste bivirkninger er hudseksem og en let øget incidens af almindelige infektioner inkl. virale. De subkutant administrerede præparater kan medføre varierende grader af lokale hudgener, men disse er sjældent alvorlige. Ved intravenøse lægemidler er der risiko for anafylaktoide og anafylaktiske reaktioner<sup>42-44</sup>. Ud over de før nævnte risici er der en velkendt øget risiko for svære/opportunistiske infektioner samt let øget risiko for visse maligne sygdomme (hudcancer og non-Hodgkin lymfom)<sup>45</sup>. Bivirkningerne af de forskellige TNF $\alpha$ -hæmmere er stort set ens. Eventuelle bivirkninger kan indgå i valg ved skift af præparat.

### **Interleukin 12/23 antistof**

Ustekinumab er et humant, monoklonalt IgG1k antistof, der bindes til p40 proteinunderenheden af de heterodimere interleukiner IL12 og IL23 dannet af dendritcellerne, hvorved disses binding til IL-12R $\beta$ 1-receptorproteinet på immunceller hæmmes. Blokeringen af IL-12 og IL-23 binding til IL-12R $\beta$ 1-receptoren på NK og CD4+ T-hjælperceller medfører en hæmning af differentieringen af disse til hhv. Th1-celler og Th17-celler, hvilket igen hæmmer dannelsen af proinflammatoriske cytokiner.

Effekten af ustekinumab ved moderat til svær aktiv Crohn's sygdom er undersøgt i fire placebokontrollerede fase III-forsøg. De tre induktionsstudier Certify<sup>46</sup>, UNITI1<sup>73</sup> og UNITI2<sup>74</sup> randomiserede helt eller overvejende patienter med svigt af anti-TNF. Klinisk remission efter 8 uger blev opnået hos signifikant flere behandlet med ustekinumab end placebo. I IM-UNITI<sup>75</sup> blev responderet i UNITI-1<sup>73</sup> og UNITI-2<sup>74</sup> induktionsforsøg rerandomiseret til placebokontrolleret

vedligeholdelsesbehandling. Efter 44 uger var flere i gruppen, der fik ustekinumab hver 8. uge, men ikke hver 12. uge, i klinisk remission sammenlignet med placebo. Der er endnu kun sparsomme data vedrørende fistulerende Crohn's sygdom og for mukosal healing.

Erfaringen med ustekinumab til behandling af patienter med Crohn's sygdom er endnu begrænset, og ikke alle pivotale randomiserede undersøgelser er publiceret. Der var imidlertid ingen forskel i bivirkninger mellem patienter behandlet med ustekinumab og placebo, og der var ingen alvorlige infektioner eller dødsfald.

### **Terapeutiske indikationer**

Vedolizumab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær aktiv CD hos voksne
- Moderat til svær aktiv UC hos voksne

Infliximab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær aktiv CD hos voksne
- Aktiv CD hos børn og unge (6-17 år)
- Aktiv fistulerende CD hos voksne
- Moderat til svær aktiv UC hos voksne
- Aktiv UC, børn (6-17 år)

Adalimumab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær aktiv CD hos voksne
- Moderat til svær aktiv CD hos børn og unge (fra 6 år)
- Moderat til svær aktiv UC hos voksne

Golimumab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær aktiv UC hos voksne

Ustekinumab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær aktiv CD hos voksne

De senest opdaterede produktresuméer kan findes på <http://www.ema.europa.eu/ema>.

## **6 Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

Ved vurdering af effekten i de gennemgåede kliniske undersøgelser af de individuelle lægemidler er der for Crohn's sygdom lagt vægt på opnåelse af remission efter 4-12 uger og fastholdelse af remission (maintenance of remission) ved uge 52. For patienter med colitis ulcerosa er der lagt vægt på opnåelse af klinisk remission (uge 6-8) og mukosal healing (uge 6-8).

### **6.1 Kliniske spørgsmål**

Er der lægemidler, som bør foretrækkes frem for andre for den enkelte patientpopulation inden for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme?

### **6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

## **P<sub>1</sub>: Luminal Crohn's sygdom (bio-naive og bio-erfarne)**

### **Interventioner**

- I<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge
- I<sub>2</sub>: Adalimumab SC 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, herefter 40 mg hver 2. uge
- I<sub>3</sub>: Vedolizumab IV infusion 300 mg uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge
- I<sub>4</sub>: Ustekinumab IV infusion uge 0: 260 mg [ $\leq 55$  kg]; 390 mg [55 kg - 85 kg]; 520 mg [ $>85$  kg [520 mg]]. Herefter SC 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge

### **Komparator**

- C<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge
- C<sub>2</sub>: Adalimumab SC 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, herefter 40 mg hver 2. uge
- C<sub>3</sub>: Vedolizumab IV infusion 300 mg i uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge
- C<sub>4</sub>: Ustekinumab IV infusion uge 0: 260 mg [ $\leq 55$  kg]; 390 mg [55 kg - 85 kg]; 520 mg [ $>85$  kg [520 mg]]. Herefter SC 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge
- C<sub>5</sub>: Placebo med henblik på indirekte sammenligning

### **Outcome**

- O<sub>1</sub>: Induktion af remission efter 4-12 uger
- O<sub>2</sub>: Fastholdelse af remission (maintenance of remission), 52 uger
- O<sub>3</sub>: Fastholdelse (maintenance) af glukokortikoidfri remission 52 uger
- O<sub>4</sub>: Alvorlige bivirkninger (serious adverse events) 52 uger

## **P<sub>2</sub>: Fistulerende Crohns sygdom**

### **Interventioner**

- I<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge
- I<sub>2</sub>: Adalimumab 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, herefter 40 mg hver 2. uge
- I<sub>3</sub>: Vedolizumab IV infusion 300 mg i uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge
- I<sub>4</sub>: Ustekinumab IV infusion uge 0:  $\leq 55$  kg [260 mg];  $>55$  kg -  $\leq 85$  kg [390 mg];  $>85$  kg [520 mg]. Fulgt af SC 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge

### **Komparator**

- C<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge
- C<sub>2</sub>: Adalimumab SC 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, herefter 40 mg hver 2. uge
- C<sub>3</sub>: Vedolizumab IV infusion 300 mg i uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge
- C<sub>4</sub>: Ustekinumab IV infusion uge 0:  $\leq 55$  kg [260 mg];  $>55$  kg -  $\leq 85$  kg [390 mg];  $>85$  kg [520 mg]. Fulgt af SC 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge
- C<sub>5</sub>: Placebo med henblik på indirekte sammenligning

### **Outcome**

- O<sub>1</sub>: Healing af fistulerende Crohn's sygdom (healing of fistulizing Crohn's disease), ~26 uger

## **P<sub>3</sub>: Moderat til svær, aktiv Crohns sygdom hos børn**

### **Interventioner**

- I<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge
- I<sub>2</sub>: Adalimumab, individuel dosering, se SPC



**P<sub>4</sub>: Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (bio-naive og bio-erfarne)**

**Interventioner**

- I<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge
- I<sub>2</sub>: Adalimumab SC 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, herefter 40 mg hver 2. uge
- I<sub>3</sub>: Vedolizumab IV infusion 300 mg i uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge
- I<sub>4</sub>: Golimumab SC 200 mg uge 0, 100 mg uge 2, herefter 50 mg [<80 kg]; 100 mg [≥80 kg] hver 4. uge

**Komparator**

- C<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge
- C<sub>2</sub>: Adalimumab SC 160 mg uge 0, 80 mg uge 2, herefter 40 mg hver 2. uge
- C<sub>3</sub>: Vedolizumab IV infusion 300 mg i uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge
- C<sub>4</sub>: Golimumab SC 200 mg uge 0, 100 mg uge 2, herefter 50 mg [<80 kg]; 100 mg [≥80 kg] hver 4. uge
- C<sub>5</sub>: Placebo med henblik på indirekte sammenligning

**Outcome**

- O<sub>1</sub>: Klinisk remission efter 6-8 uger
- O<sub>2</sub>: Mukosal heling efter 6-8 uger
- O<sub>3</sub>: Fastholdelse af remission (maintenance of remission), 52 uger
- O<sub>4</sub>: Mukosal heling, 52 uger

**P<sub>5</sub>: Moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos børn**

**Interventioner**

- I<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge

**P<sub>6</sub>: Akut svær colitis ulcerosa**

**Interventioner**

- I<sub>1</sub>: Infliximab IV infusion 5 mg/kg uge 0, 2 og 6, herefter hver 8. uge

**6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Den 5. oktober 2016 blev der foretaget en systematisk litteratursøgning i PubMed (bilag 1). Der blev identificeret 422 referencer, hvorfra der blev udvalgt 15 CD og 10 UC randomiserede studier. Herudover blev der inddraget tre randomiserede studier med ustekinumab til CD (UNITI-1, UNITI-2 og samt IM-UNITI)<sup>47-49</sup>.

**7 Effekt og bivirkninger**

**Luminal Crohn's sygdom (bio-naive)**

**O<sub>1</sub>: Induktion af remission, uge 4-12:** Samtlige fire lægemidler findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (høj kvalitet af evidens) (Figur 1). Indirekte sammenlignet findes de fire lægemidler ligeværdige (moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O<sub>2</sub>: Fastholdelse af remission (maintenance of remission), 12 måneder:** Adalimumab, infliximab og vedolizumab findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (høj kvalitet

af evidens). Ustekinumab findes ikke statistisk signifikant mere effektiv end placebo (lav kvalitet af evidens, grundet upræcist estimat samt indirectness, eftersom patienterne i placebo-gruppen i stor udstrækning fastholdt effekten opnået i induktionsfasen med aktiv behandling) (Figur 2). Indirekte sammenlignet findes de fire lægemidler ligeværdige (meget lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O3: Fastholdelse (maintenance) af glukokortikoidfri remission 12 måneder:** Data er ikke opgjort separat for bio-naive og bio-erfarne. Adalimumab, ustekinumab og vedolizumab findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (adalimumab og vedolizumab høj kvalitet af evidens; ustekinumab moderat kvalitet af evidens grundet indirectness, eftersom patienterne i placebogrupperne i stor udstrækning fastholdt effekten opnået i induktionsfasen med aktiv behandling). Infliximab findes ikke statistisk signifikant mere effektiv end placebo (moderat kvalitet af evidens, grundet upræcist estimat) (Figur 3). Indirekte sammenlignet findes infliximab, adalimumab og vedolizumab ligeværdige (lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning). Indirekte sammenlignet findes adalimumab mere effektiv end ustekinumab ( $p=0,02$ ) (moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O4: Alvorlige bivirkninger (serious adverse events), 12 måneder:** Outcome er ikke opgjort i infliximab-studiet. Data er ikke opgjort separat for bio-naive og bio-erfarne. Øvrige tre lægemidler synes ikke at øge risikoen, og der blev ingen forskel fundet mellem dem (Figur 4).

#### **Luminal Crohn's sygdom (bio-erfarne)**

Infliximab er ikke undersøgt i bio-erfarne patienter.

**O1: Induktion af remission, uge 4-12:** Samtlige tre øvrige lægemidler findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (høj kvalitet af evidens) (Figur 5). Indirekte sammenlignet findes de tre lægemidler ligeværdige (moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O2: Fastholdelse af remission (maintenance of remission), 12 måneder:** Adalimumab og vedolizumab findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (høj kvalitet af evidens). Ustekinumab findes ikke statistisk signifikant mere effektiv end placebo (lav kvalitet af evidens, grundet upræcist estimat samt indirectness, eftersom patienterne i placebogrupperne i stor udstrækning fastholdt effekten opnået i induktionsfasen med aktiv behandling) (Figur 6). Indirekte sammenlignet findes de tre lægemidler ligeværdige (meget lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O3: Fastholdelse (maintenance) af glukokortikoidfri remission 12 måneder:** Data er ikke opgjort separat for bio-naive og bio-erfarne. Adalimumab, ustekinumab og vedolizumab findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (adalimumab og vedolizumab høj kvalitet af evidens; ustekinumab moderat kvalitet af evidens grundet indirectness, eftersom patienterne i placebogrupperne i stor udstrækning fastholdt effekten opnået i induktionsfasen med aktiv behandling). Infliximab findes ikke statistisk signifikant mere effektiv end placebo (moderat kvalitet af evidens, grundet upræcist estimat). Indirekte sammenlignet findes infliximab, ustekinumab og vedolizumab ligeværdige (lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning). Indirekte sammenlignet findes infliximab, adalimumab og vedolizumab ligeværdige (lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning). Indirekte sammenlignet findes adalimumab mere effektiv end ustekinumab ( $p=0,02$ ) (moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O<sub>4</sub>: Alvorlige bivirkninger (serious adverse events), 12 måneder:** Outcome ikke opgjort i infliximab-studiet. Data er ikke opgjort separat for bio-naive og bio-erfarne. Øvrige tre lægemidler synes ikke at øge risikoen, og der blev ingen forskel fundet mellem dem (Figur 4).

Sammenfatning for behandling af luminal Crohn's sygdom for bio-naive og bio-erfarne patienter: Baseret på de udarbejdede analyser og evidensvurderinger findes der ikke tilstrækkeligt grundlag for at differentiere mellem de fire lægemidler mht. effekt og bivirkninger. Det er fagudvalgets vurdering, at der indtil videre må tages forbehold for ustekinumab.

### **Fistulerende Crohn's sygdom**

**O<sub>1</sub>: Heling af fistulerende Crohn's sygdom (healing of fistulizing Crohn's disease), ~26 uger:** Infliximab og adalimumab er statistisk signifikant bedre end placebo (høj kvalitet af evidens), mens data for vedolizumab og ustekinumab er meget preliminære og ikke viser sikker effekt (lav kvalitet af evidens grundet præcision) (Figur 7). Indirekte sammenlignet findes adalimumab og infliximab ligeværdige (moderat kvalitet af evidens grundet indirekte sammenligning). Indirekte sammenlignet findes adalimumab og infliximab klinisk relevant mere effektive end ustekinumab og vedolizumab (meget lav kvalitet af evidens grundet indirekte sammenligning).

### **Kronisk aktiv (moderat/svær) colitis ulcerosa (bio-naive)**

**O<sub>1</sub>: Klinisk remission, 6-8 uger:** Samtlige fire lægemidler findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (høj kvalitet af evidens) (Figur 8). Indirekte sammenlignet findes de fire lægemidler statistisk ligeværdige (moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O<sub>2</sub>: Mukosal heling, 6-8 uger:** Samtlige fire lægemidler findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (høj kvalitet af evidens) (Figur 9). Indirekte sammenlignet findes infliximab, golimumab og vedolizumab ligeværdige (moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning). Adalimumab findes klinisk relevant mindre effektiv end de øvrige ( $p=0,08$  vs. golimumab;  $p=0,003$  vs. infliximab;  $p=0,002$  vs. vedolizumab) (lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning samt præcision vs. golimumab).

**O<sub>3</sub>: Fastholdelse af remission (maintenance of remission), 52 uger:** Grundet forskelle i studiedesign er der for golimumab og vedolizumab foretaget følgende modifikationer i forhold til at sammenligne data med adalimumab og infliximab: I golimumab-studiet blev der samlet set randomiseret 408 patienter til placebo i PURSUIT-IV og SC, hvoraf 32 havde remission ved uge 54 dvs. klinisk respons ved uge 6 og remission 54 (udleveret data fra MSD). Dette placeborespons (32/408) ved uge 54 kan man sætte i kontrast til golimumab 50 mg-gruppen ved uge 54 med følgende antagelse: 331 var under induktion randomiseret til golimumab, 200/100 af disse havde 162 klinisk respons ved uge 6. Det vil sige 162 patienter indgik i det efterfølgende vedligeholdelsesstudie, som var blevet behandlet i henhold til godkendte dosis. I vedligeholdelsesstudiet ved vi, at 23,2 % havde remission ved uge 54 i 50 mg golimumab-gruppen. Man kan derfor antage, at 38 patienter ( $162 \cdot 23,2$  %) ud af de oprindelige 331 havde remission ved uge 54. I vedolizumab-studiet, hvor data er udliveret fra Takeda for bio-naive, ved vi, at i GEMINI 1 er den samlede oprindelige vedolizumab bio-naive gruppe 388 patienter (746-358). I vedligeholdelsesdelen indgik 224 bio-naive ( $[47+50+52]-373$ ) patienter. Disse 224 havde derfor respons ved uge 6. Af disse 224 patienter havde 21,6 % remission ved uge 6 og uge 52. Man kan derfor antage, at 48 patienter ( $224 \cdot 21,6$  %) ud af de oprindelige 388

havde remission ved uge 6 og uge 52. I den oprindelige placebogruppe havde 1 ud af de oprindelige 76 patienter remission ved uge 6 og uge 52. Kvaliteten af evidens for golimumab og vedolizumab er grundet ovenstående nedgraderet på grund af indirectness.

Adalimumab, infliximab og vedolizumab findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (moderat til høj kvalitet af evidens). Golimumab findes ikke statistisk signifikant mere effektiv end placebo (lav kvalitet af evidens, grundet upræcist estimat samt indirectness). Indirekte sammenlignet findes de 4 lægemidler ligeværdige (lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O4: Mukosal heling, 52 uger:** der anvendes samme tilgang som beskrevet for remission. De 4 lægemidler findes statistisk signifikant mere effektive end placebo (moderat til høj kvalitet af evidens). Indirekte sammenlignet findes de fire lægemidler ligeværdige (lav til moderat kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

### **Kronisk aktiv (moderat/svær) colitis ulcerosa (bio-erfarne)**

Golimumab og infliximab er ikke undersøgt i denne patientpopulation.

**O1: Klinisk remission, 6-8 uger:** Hverken adalimumab eller vedolizumab er statistisk signifikant forskellige fra placebo mht. klinisk remission, 6-8 uger (moderat kvalitet af evidens, grundet præcision) (Figur 10). Indirekte sammenlignet findes de ligeværdige (lav kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O2: Mukosal heling, 6-8 uger:** Hverken adalimumab eller vedolizumab er statistisk signifikant forskellige fra placebo mht. mukosal heling, 6-8 uger (moderat kvalitet af evidens, grundet præcision) (Figur 11). Indirekte sammenlignet findes de ligeværdige (lav kvalitet af evidens, grundet indirekte sammenligning).

**O3: Fastholdelse af remission (maintenance of remission), 52 uger:** Hverken adalimumab eller vedolizumab er statistisk signifikant forskellige fra placebo mht. fastholdelse af remission (maintenance of remission), 52 uger (lav til moderat kvalitet af evidens, grundet præcision samt indirectness for vedolizumab) (figur 12). Indirekte sammenlignet findes de ligeværdige (meget lav kvalitet af evidens).

**O4: Mukosal heling, 52 uger:** Adalimumab er ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo mht. mukosal heling, 52 uger (moderat kvalitet af evidens, grundet præcision), vedolizumab er statistisk signifikant forskellig fra placebo (moderat kvalitet evidens grundet indirectness) (figur 13).

**Sammenfatning:** Det er fagudvalgets vurdering, at ved colitis ulcerosa skal de tidlige effektmål tillægges størst betydning, dvs. O<sub>1</sub> og O<sub>2</sub>. De udarbejdede analyser og evidensvurderinger viser ingen statistisk forskel mellem lægemidlerne. Udvalget mener imidlertid, at den viste forskel indikerer, at adalimumab er klinisk relevant mindre effektiv end de øvrige lægemidler.

### **Specielle forhold**

#### **Kombinationsterapi med andre immunsuppressiva**

Kombinationsbehandling med thiopuriner eller metotrexat øger effekten og forlænger behandlingstiden for infliximab<sup>50,51</sup>. Tilsvarende er ikke vist for de øvrige biologiske lægemidler ved behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. Kombinationsbehandling indebærer teoretisk en potentiel øget risiko for alvorlige infektioner, men data fra kliniske studier tyder

ikke på dette<sup>52</sup>. Derimod øger azathioprin risikoen 4-fold for udvikling af lymfom<sup>53</sup>, herunder det dødeligt forløbende, om end meget sjældne, hepatospleniske T-celle lymfom, som især rammer yngre mænd<sup>54</sup>, og for udvikling af non-melanom hudkræft<sup>55</sup>. Afgørelsen af, hvorvidt der skal gives kombinationsterapi, er derfor individuel, tilpasset fænotype, køn og alder.

### **Terapeutisk lægemiddelmonitorering**

Talrige retrospektive undersøgelser har vist en sammenhæng mellem koncentrationer af det frie lægemiddel lige før næste behandling (through-værdier=dalværdier) hhv. tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer og behandlingseffekt. Hyppigere administration er foreslået ved mere udtalt inflammation og lavt albumin. Imidlertid er disse konklusioner næsten udelukkende baseret på observationelle studier. Et dansk studie viste, at dosisintensivering i tilfælde af lave dalværdier af infliximab ikke ændrede effekten<sup>56</sup>. Yderligere én undersøgelse viser ingen effekt af dosering til den i retrospektive undersøgelser påviste optimale dalværdi<sup>57</sup>.

### **Forhold vedrørende behandling af pædiatriske patienter**

Der foreligger kun enkelte større prospektive kliniske studier inden for området, heraf kun meget få randomiserede og ingen placebokontrollerede (sidstnævnte af etiske grunde). Resultaterne fra de store placebo-kontrollerede efficacy studier på voksne IBD-patienter ekstrapoleres til børne-unge gruppen, suppleret med studier vedrørende farmakokinetik, safety og mindre postmarketing studier vedrørende effectiveness. Tre pædiatriske multicenterstudier danner grundlag for de godkendte indikationer (infliximab og adalimumab til moderat til svær CD og infliximab til moderat til svær UC)<sup>58,59</sup>. Desuden foreligger der fælles Guidelines fra ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) og ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)<sup>60-62</sup>. Med tidlig debut af sygdom har denne gruppe af patienter en kumuleret større risiko for langtidskomplikationer end patienter med debut i voksenalder. Børn med inflammatorisk tarmsygdom har ofte mere ekstensiv og kompliceret sygdom end voksne<sup>63</sup>. Forsinket vækst og pubertet udgør en særlig børneindikation for intensiveret terapi. Udvikling i anbefalinger i guidelines og klinisk praksis over de seneste år afviger på to væsentlige punkter fra den almindelige praksis i RADS behandlingsanbefaling, idet man (1) i særlige pædiatriske risikopatienter anbefaler biologisk behandling fra diagnosetidspunktet (altså før evt. monobehandling med immunomodulator), og (2) anbefaler vedligeholdelsesbehandling fortsat i en længere periode (mindst adskillige år). I den fælles ECCO/ESPGHAN Guideline for pædiatrisk CD<sup>61</sup> anføres, at patienter i "high-risk" gruppe kan sættes i biologisk behandling på diagnosetidspunktet.

### **Ekstraintestinale manifestationer ved kroniske inflammatoriske tarmsygdomme**

Mellem 30 % og 40 % af patienter med CD og UC vil udvikle ekstraintestinale symptomer eller lidelser<sup>64,65</sup>, og for et mindretal vil disse dominere og i sig selv forringe livskvaliteten markant. De hyppigste involverede organer er led, hud og øjne, og de hyppigste manifestationer er artralgi, mundhuleforandringer, hudforandringer som følge af sygdommen eller behandlingen, arthropatier inkl. aksiale artritter og sacroiliitis, erythema nodosum, episcleritis og pyoderma gangrenosum.

Behandling af den inflammatoriske tarmlidelse har kun i nogle tilfælde effekt på de ekstraintestinale manifestationer, og disse kan i sig selv manifestere sig uden aktivitet i den associerede kroniske inflammatoriske tarmsygdom og udgøre den egentlige indikation for immunsuppressiv behandling, herunder biologiske lægemidler. Infliximab er i randomiserede kliniske forsøg vist at være effektiv til behandling af pyoderma gangrenosum<sup>66</sup>. Adalimumab har opnået indikationen uveitis. Flere af de øvrige ekstraintestinale manifestationer er også godkendt som selvstændige indikationer for anti-TNF behandling.

### **Ryging ved kroniske inflammatoriske tarmsygdomme**

Der er dokumentation for, at for Crohn's sygdom er ryging associeret med sværere og sværere behandelbar sygdom, større risiko for recidiv efter behandling og operation, og at rygestop ændrer forløbet svarende til det for ikke-rygere<sup>76,77</sup>.

### **8 Adhærens**

Der foreligger et systematisk review<sup>67</sup> og et prospektivt multicenterstudie<sup>68</sup> omhandlende patienter med inflammatorisk tarmsygdom i behandling med anti-TNF (influximab eller adalimumab). Adhærens er i begge studier defineret ud fra MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale-8)<sup>69</sup> og MPR (Medication Possession Ratio). I det systematiske review er inkluderet 13 studier (93.998 patienter) med en samlet adhærens til behandlingen på 82,6 % (adalimumab 83,1 % og influximab 70,7 %), men med en betydelig variation (36,8 %-96 %). Lavere adhærens for patienter med UC (52,7 %) end CD (71,4 %)<sup>67</sup>. I et prospektivt multicenterstudie (128 patienter) fandtes manglende adhærens hos 25 % (influximab 4/50 og adalimumab 21/49)<sup>68</sup>. For begge studier fandtes adhærens negativt associeret med "loss of response", samlede sundhedsudgifter og antal hospitaliseringer. Manglende adhærens var oftest relateret til patientens tvivl om behov for behandling samt bekymring for bivirkninger<sup>69</sup>. Studier, hvor anden indikation medtages (rheumatoid arthritis og psoriasis), viser ikke ensartede forskelle i adhærens mellem de enkelte anti-TNF, ligesom opgørelsesmåde varierer.

Patientens præferencer vedrørende administreringsmåde, -intervaller og behandlingssted kan indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat. Hvis manglende adhærens er et problem, kan ambulante infusioner være det bedste valg, og hvis f.eks. arbejdsmæssige forhold eller afstand til behandlingssted besværliggør fremmøde, kan selvadministration være en fordel. Lokale behandlingsfaciliteter og personalemæssige forhold kan ligeledes være af betydning for valg af behandling.

## 9 Håndtering af lægemidlerne

Til behandling af patienter med kroniske inflammatoriske tarmsygdomme anvendes lægemidler fra ATC-gruppe L04A. Disse er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling, og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling. Der er lægemidler til intravenøs infusion eller subkutan injektion. Alle lægemidler skal registreres med batchnummer i patientjournal.

	Adm.	Adm. sted Tidsforbrug*	Holdbarhed efter rekonstitution/ udlevering	Indberetninger	Indhentet EMA SPC
<b>vedolizumab L04AA33</b>	IV	Hospital, ca. ½ - 2 ti- mer	24 timer ved 2-8 °C, heraf max 12 timer v. stuetemp.	Øget overvågning af bivirkninger	2016.06.09
<b>infliximab L04AB02</b>	IV	Hospital, ca. ½ - 2 ti- mer	24 timer ved stue- temp.	Batchnummer re- gistreres i jour- nal/EPM. For Remsima er der øget overvågning af bivirkninger	2016.03.31 og 2016.07.19
<b>adalimumab L04AB04</b>	SC	Selvinjektion, ca. ½ time	Opbevares ved 2-8 °C beskyttet mod lys. Kan opbevares uden- for køleskab i 2 uger, beskyttet mod lys.		2016.09.05
<b>golimumab L04AB06</b>	SC	Selvinjektion, ca. ½ time	Opbevares ved 2-8 °C beskyttet mod lys. Udtages fra køl 30 min. før injektion. Må ikke rystes.		2016.08.11
<b>ustekinumab L04AC05</b>	IV til in- duktion, SC herefter	Hospital, ca. ½ - 3 ti- mer	Opbevaring: IV: 4 timer ved 15-25 °C. SC: 2-8 °C beskyttet mod lys.		2016.09.15

\*) tidsforbrug afhængigt af, hvor i behandlingsserien patienten befinder sig.

## 10 Værdier og præferencer

### RADS lægger vægt på

At beslutningsgrundlaget for valg af behandling baseres på randomiserede kontrollerede undersøgelser med relevante effektmål i relevante patientpopulationer og savner direkte "head to head" sammenligninger. Patienters præferencer vedrørende administrationsmåde, - interval og behandlingssted kan dog indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat. Ved vurdering af effekten i de gennemgåede kliniske undersøgelser af de individuelle lægemidler er der for Crohn's sygdom lagt vægt på opnåelse af remission efter 4-12 uger og fastholdelse af remission (maintenance of remission) ved uge 52. For patienter med colitis ulcerosa er der lagt vægt på opnåelse af klinisk remission (uge 6-8) og mukosal heling (uge 6-8).

## Colitis Crohn foreningen lægger vægt på

Ved skift af lægemiddel lægges der vægt på, at den samlede gavnlige effekt skal være større end byrden af bivirkninger. Dette gør sig også gældende ved skift til biosimilære lægemidler. Patienten bør inddrages i behandlingsvalget, specielt når det vedrører lægemidler med intravenøs i forhold til subkutan administration.

## 11 Konklusion vedr. lægemidlerne

- Ved primær svigt (efter induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

<b>P<sub>1</sub>: Luminal Crohns sygdom</b>	
<b>Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen</b>	vedolizumab, infliximab eller adalimumab
<b>Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen</b>	vedolizumab, infliximab eller adalimumab
<b>Anvend som 3. linje</b>	vedolizumab, infliximab, adalimumab eller ustekinumab
<b>Anvend som 4. linje</b>	vedolizumab, infliximab, adalimumab eller ustekinumab

<b>P<sub>2</sub>: Fistulerende Crohns sygdom</b>	
<b>Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen</b>	infliximab eller adalimumab
<b>Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen</b>	infliximab eller adalimumab
<b>Overvej som 3. linje</b>	vedolizumab eller ustekinumab
<b>Overvej som 4. linje</b>	vedolizumab eller ustekinumab

<b>P<sub>3</sub>: Moderat til svær, aktiv Crohns sygdom hos børn</b>	
<b>Anvend som 1. linje ud fra individuel konkret vurdering</b>	infliximab eller adalimumab
<b>Anvend som 2. linje ud fra individuel konkret vurdering</b>	infliximab eller adalimumab



<b>P4: Kronisk aktiv (moderat/svær) colitis ulcerosa</b>	
<b>Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen</b>	infiximab, golimumab eller vedolizumab
<b>Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen</b>	infiximab, golimumab eller vedolizumab
<b>Anvend som 3. linje</b>	infiximab, golimumab eller vedolizumab
<b>Overvej som 3. linje</b>	adalimumab

<b>P5: Akut svær colitis ulcerosa</b>	
<b>Anvend som 1. linje til min. 90 % af populationen</b>	infiximab

<b>P6: Moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos børn</b>	
<b>Anvend som 1. linje</b>	infiximab

## 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

<b>Estimeret patientantal</b> Baseret på fagudvalgets skøn, da der ikke findes præcise opgørelser til rådighed	Colitis ulcerosa	Akut svær colitis ulcerosa	Luminal Crohn's sygdom	Fistulerende Crohn's sygdom
Patienter i biologisk behandling, inklusive patienter, som fortsætter hidtidig behandling	1.000		3.000	
Heraf nye patienter pr. år	350	75	500	250
Heraf patienter, der skifter behandling pr. år	175		200	100

Gennemsnitsvægt for patienten med inflammatorisk tarmsygdom i biologisk behandling, estimeret af fagudvalget	70 kg
--	-------

Ved prissammenligning er der anvendt en beregningsperiode på 78 uger (18 mdr.) inkl. induktionsperiode

**Dosering og administration af biologiske lægemidler (i ATC-nummerorden)**

Lægemiddel	Initial/ Induktionsbehandling	Vanlig vedligeholdelses-behandling	
Vedolizumab, IV. (hospitalsbehandling)	Voksne: 300 mg uge 0, 2 og 6	Voksne: 300 mg hver 8. uge	
Infliximab, IV (hospitalsbehandling)	Voksne & børn: 5 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6	Voksne & børn: 5 mg/kg legemsvægt hver 8. uge	
Adalimumab, SC. (forfyldt sprøjte/pen, mulig selvadministration)	Børn <40 kg:	80 mg uge 0, 40 mg uge 2	Børn <40 kg 20 mg hver 2. uge
	Voksne & børn ≥40 kg:	160 mg uge 0, 80 mg uge 2	Voksne og børn ≥40 kg 40 mg hver 2. uge
Golimumab SC. (UC) (forfyldt pen/sprøjte, mulig selvadministration)	Voksne: 200 mg uge 0, 100 mg uge 2	Voksne <80 kg	50 mg hver 4. uge
		Voksne ≥80 kg	100 mg hver 4. uge
Ustekinumab Induktion: Hætteglas à 130 mg Fortsat behandling: Forfyldt sprøjte à 90 mg.	IV induktion uge 0 ≤55 kg: 2 hætteglas à 130 mg (260 mg) >55 kg til ≤85 kg: 3 hætteglas à 130 mg (390 mg) >85 kg: 4 hætteglas à 130 mg (520 mg)	SC injektion 90 mg uge 8, og herefter 90 mg hver 12. uge.	

**Sammenligningsgrundlag**

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Periode ved sammenligning	Antal enheder (hætteglas, sprøjter/pen) ved sammenligning
Vedolizumab	300 mg hætteglas	78 uger (18 måneder)	11,00
Infliximab	100 mg hætteglas	78 uger (18 måneder)	38,50
Adalimumab	40 mg pen / sprøjte	78 uger (18 måneder)	43,00
Golimumab	50 mg pen / sprøjte	78 uger (18 måneder)	18,50
	100 mg pen / sprøjte		3,00
Ustekinumab	130 mg hætteglas	78 uger (18 måneder)	3,00
	90 mg pen / sprøjte		5,75

**Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation**

Når RADS' konklusioner vedrørende lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

## **13 Kriterier for igangsætning af behandling**

### **Crohn´s sygdom**

#### ***Luminal sygdom***

Biologisk behandling kan initieres ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i remission på konventionel behandling med systemisk steroid og immunmodulerende behandling (azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutant), eller hvis denne behandling ikke tåles.

#### ***Fistulerende sygdom***

Biologisk behandling kan initieres ved simpel fistel med rektal inflammation eller kompleks fistel, hvor initialbehandling (absces-drænage, setontråd, antibiotika og immunmodulerende behandling: azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutant) ikke har tilstrækkelig effekt. Ved kompleks fistel kan biologisk behandling overvejes som den initiale behandling, men efter der er sikkerhed for, at abscesser er tilstrækkelig drænerede.

### **Colitis Ulcerosa**

#### ***Akut svær***

Svært aktiv UC, som kun har partielt respons efter 3-5 hele døgn behandling med højdosis systemisk steroid, kan, hvis kirurgisk behandling ikke foretrækkes, behandles med infliximab.

#### ***Kronisk aktiv***

Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv UC, som ikke kan bringes i remission, eller som recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, som ikke kan holdes i remission med immunosuppressiv behandling (azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn), og hvor kirurgi ikke foretrækkes.

### **Endoskopi/Billeddiagnostik forud for biologisk terapi**

Endoskopisk status (ileokoloskopi) og/eller billeddiagnostisk undersøgelse (e.g. MR, CT, UL transabdominal /luminal) anbefales mhp. udbredning og sværhedsgrad af inflammation samt mulige komplikationer (stenose/striktur, fistler, ansamlinger) hos patienterne, som har svigt af konventionel behandling.

### **Børn**

Ved både CD og UC indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget for at begynde behandling med biologiske lægemidler, og blandt højrisiko patienter for alvorligt sygdomsforløb kan biologisk terapi initieres på diagnosetidspunktet.

## 14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekt af behandling og bivirkninger vurderes som minimum hver 3. måned.

Stride (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) kriterierne<sup>70</sup> kan anvendes mhp. vurdering af effekt af behandling. Stride-kriterierne inkluderer patient-reported outcomes (PRO) og endoskopiske fund, hvor biomarkører kan anvendes som supplement til vurdering af outcome. Standardregistrering af behandlingseffekt og bivirkninger er etableret i Database for Biologisk Behandling af Inflammatoriske Tarmsygdomme (BIOIBD)<sup>71,72</sup>.

Det kombinerede (kliniske og patientrapporterede) **behandlingsmål er ved Crohn's sygdom:**

- Ophør af mavesmerter og normalisering af afføringsmønster - samt endoskopisk remission (ingen ulcerationer ved ileokoloskopi) eller ingen tegn på inflammation ved billeddiagnostik ("cross-sectional imaging")<sup>70</sup>.

Det kombinerede (klinisk og patient rapporterede) **behandlingsmål er ved UC:**

- Ophør af blod pr. rektum og normalisering af afføringsmønster - og endoskopisk remission ved endoskopi (sigmoideoskopi/koloskopi)<sup>70</sup>.

### Crohn's sygdom

#### Luminal sygdom

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (Harvey-Bradshaw indeks (HBI) - ved børn abbreviated PCDAI) og biokemi (CRP/trombocytal/fæces-calprotectin).

For voksne gælder, at Harvey-Bradshaw Index (HBI) ved CD-sygdom indikerer: remission <5, let aktivitet 5-7, moderat aktivitet 8-16 og svær aktivitet >16.

For børn gælder, at abbreviated PCDAI ved CD-sygdom indikerer: remission <10, let aktivitet 10-15, moderat aktivitet 16-25 og svær aktivitet >25.

Disse to indices beregnes automatisk i BIOIBD.

#### Fistulerende sygdom

Behandlingseffekt vurderes ved fistelstatus, klinisk og evt. ved billeddiagnostik.

### Colitis ulcerosa

#### Akut svær

Ved komplet respons efter få døgn fortsættes induktionsbehandlingen, som kan efterfølges af vedligeholdelsesbehandling efter en individuel vurdering. Behandlingsrespons vurderes på baggrund af Truelove and Witts kriterier<sup>19,73</sup>.

Behandlingseffekt ved fortsat biologisk vedligeholdelsesbehandling vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (MAYO/SCCAI, ved børn: PUCAI) og biokemi (CRP/fæces-calprotectin).

### **Kronisk aktiv**

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (MAYO/SCCAI, ved børn: PUCAI) og biokemi (CRP/fæces calprotectin).

For voksne gælder, at *Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)* ved UC indikerer: remission <5, let-moderat aktivitet 5-9 og svær aktivitet >9.

For børn gælder, at *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)* ved UC indikerer: remission <10, let aktivitet 10-34, moderat aktivitet 35-64 og svær aktivitet >65.

Disse to indices beregnes automatisk i BIOIBD.

### **Bivirkninger**

Ved hver infusion/udlevering/injektion af biologisk lægemiddel bør eventuelle bivirkninger registreres. For patienter, der er inkluderet i BIOIBD, registreres bivirkninger i databasen, hvis patienten har oplevet bivirkninger i forbindelse med det aktuelle biologiske medikament.

### **15 Kriterier for skift af behandling**

Generelt forhold vedrørende **skift af biologisk behandling**:

- Hvis en given biologisk behandling ikke opnår effekt i løbet af 3-4 måneder, bør ændring i behandling overvejes (dosisændring – kortere behandlingsinterval mellem infusioner/injektioner), skift til anden biologisk terapi eller vurdering mhp. kirurgisk intervention.
- Ved primær svigt (manglende effekt af induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

### **Crohn's sygdom**

#### **Luminal sygdom**

Ved remission efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov med henblik på fortsat vedligeholdelsesbehandling eller ophør med den biologiske behandling.

Ved partiel respons af induktionsbehandling kan det overvejes at fortsætte med vedligeholdelsesterapi. Eventuelt kan intensivning af behandling komme på tale hos patienter i behandling med TNF $\alpha$ -hæmmere (afkortning af interval mellem infusioner/injektioner, øgning af dosis). Hos børn indgår vækst og pubertet i vurdering af behandlingseffekt.

Ved manglende effekt (ingen effekt eller forværring af symptomer) af induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandlingen bør behandlingen ophøre, eller skift til anden biologisk behandling overvejes.

#### **Fistulerende sygdom**

Ved komplet primær respons (lukning af fistel eller ophørt sekretion) efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat vedligeholdelsesbehandling eller ophør med den biologiske behandling.

Ved partiel respons kan behandling fortsætte, dosisøgning eller kortere behandlingsinterval kan overvejes.

Ved manglende effekt af induktionsbehandling eller den fortsatte vedligeholdelsesbehandling afsluttes behandlingen.

## **Colitis ulcerosa**

### **Akut svær**

Ved remission efter få døgn fortsættes induktionsbehandlingen, som kan efterfølges af vedligeholdelsesbehandling efter en individuel vurdering. Behandling med 5-aminosalicylsyreholdig (5-ASA)-lægemiddel og immunosuppressiva (azathioprin, 6-mercaptopurin) fortsættes eller initieres.

Ved partiel/manglende respons bør patienten anbefales operation.

### **Kronisk aktiv**

Ved komplet respons efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat behandling eller ophør med den biologiske behandling.

Ved partiel/manglende respons eller forværring ophører den biologiske behandling, og kirurgi tilbydes.

## **16 Kriterier for seponering af behandling**

Patientspecifikke forhold kan indicere behandling i en længerevarende periode (dette gælder særligt for børn). Generelt har det vist sig, at genoptagelse af anti-TNF behandling efter en længere pause ikke er ledsaget af tab af effekt eller øget hyppighed af bivirkninger<sup>74,75</sup>.

På den baggrund bør der ved længerevarende remission i luminal Crohn's sygdom og UC forsøges at ophøre med biologisk behandling under fortsat monitorering af sygdomsaktiviteten. Hvor længe, der bør være remission før forsøg på ophør, er ikke baseret på klinisk kontrollerede studier, men langvarig klinisk/biomarkørmæssig remission samt eventuelt endoskopisk/billeddiagnostisk (især ved fistulerende Crohn's sygdom) fravær af inflammation synes at være en forudsætning for, at patienten kan være i vedvarende remission uden biologisk terapi.

## **Crohn's sygdom**

### **Luminal sygdom**

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk/biokemisk) hver 26./52. uge. Ved tegn på sygdomsaktivitet fortsættes behandlingen.

Hvis sygdommen er i remission, kan behandlingen ophøre, og der genmonitoreres efter 8-12 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages.

## **Fistulerende sygdom**

Patienter med kompleks fistelsystem har ofte behov for langvarig behandling.

## **Colitis ulcerosa**

### **Akut svær**

Ved komplet respons efter få døgn fortsættes induktionsbehandlingen, som kan efterfølges af vedligeholdelsesbehandling efter en individuel vurdering. Behandling med 5-ASA og immuno-suppressiva (azathioprin, 6-mercaptopurin) fortsættes eller initieres. Ved partiel/manglende respons bør patienten anbefales operation.

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk/biokemisk) hver 26./52. uge. Ved fortsat tegn på sygdomsaktivitet bør patienten tilbydes operation.

Hvis sygdommen er i remission, kan den biologiske behandling ophøre, og der genmonitoreres efter 8-12 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages eller kirurgi overvejes.

### **Kronisk aktiv**

Vedligeholdelsesbehandling med vurdering af behandlingseffekt minimum hver 26./52. uge (på baggrund af klinisk tilstand, klinisk indeks, biokemiske markører).

Hvis sygdommen er i remission, kan den biologiske behandling ophøre og der genmonitoreres efter 8-12 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi tilbydes.

## **17 Algoritme**

<b>Crohn's sygdom voksne</b>	<b>Luminal Crohn's sygdom (bio-naive og bio-erfarne)</b>	<b>Fistulerende Crohn's sygdom (bio-naive og bio-erfarne)</b>
<b>1. linje,</b> uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>
<b>2. linje,</b> uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>
<b>3. linje,</b> uprioriteret	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>
<b>4. linje,</b> uprioriteret	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul>

- Ved primær svigt (efter induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

I rekommandationen for de respektive patientgrupper prioriteres de ligeværdige lægemidler i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.

<b>Colitis ulcerosa voksne</b>	<b>Kronisk aktiv, moderat til svær colitis ulcerosa (bio-naive og bio-erfarne)</b>	<b>Akut svær colitis ulcerosa</b>
<b>1. linje</b> , uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> </ul>
<b>2. linje</b> , uprioriteret, 80 % efterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	
<b>Anvend som 3. linje</b> (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>	
<b>Overvej som 3. linje</b> (Svag anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> </ul>	

- Ved primær svigt (efter induktionsbehandling) vælges lægemiddel med anden virkningsmekanisme.
- Ved sekundær svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes.

I rekommandationen for de respektive patientgrupper prioriteres de ligeværdige lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.

### Inflammatoriske tarmsygdomme hos børn – biologisk behandling

<b>Børn</b>	<b>Moderat til svær, aktiv Crohn's sygdom</b>	<b>Moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa</b>
<b>1. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> </ul>
<b>2. linje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab</li> <li>• Adalimumab</li> </ul>	

### Efterlevelsesmål

Det forventes, at 80 % af nye patienter vil blive behandlet ud fra behandlingsvejledningen med de lægemidler, som er rekommanderet som 1. og 2. linje behandling.

Database for Biologisk Behandling af Inflammatoriske Tarmsygdomme - ([BIOIBD<sup>76</sup>](#)) - er etableret og fungerende fra 1. marts 2016 for nye patienter og patienter, der skifter biologisk behandling. Fra slutningen af 2017 vil der derfor være mulighed for database-baserede opgørelser af efterlevelseshastighed.



## **18 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Der laves forbrugsopfølgning til de enkelte afdelinger ud fra levering fra sygehusapotek. BIOIBD vil kunne anvendes til patienter, der starter biologisk behandling eller skifter biologisk behandling.

## **19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

Området skal revurderes efter 3 år. Opdateringer i den mellemliggende periode kan forekomme, ved introduktion af nye lægemidler eller udvidelse af indikationsområderne for velkendte lægemidler omhandlet i baggrundsnotatet.

IKKE LÆNGERE  
GÆLDENDE

## 20 Referencer

1. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
2. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-8.
3. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis* 2010;4:7-27.
4. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2008;2:24-62.
5. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2008;2:63-92.
6. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of G. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:465-83; quiz 4, 84.
7. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology* 2010;105:501-23; quiz 24.
8. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom. 2010. (Accessed 18.6, 2016, at <http://www.dsgh.dk/home/guidelines.>)
9. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2011;106:644-59, quiz 60.
10. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *The American journal of gastroenterology* 2011;106:199-212; quiz 3.
11. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2011;106 Suppl 1:S2-25; quiz S6.
12. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2010;4:28-62.
13. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2012;6:991-1030.
14. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:1-33.
15. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143:365-74 e2.

16. Dretzke J, Edlin R, Round J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health technology assessment* 2011;15:1-244.
17. Gomollon F, Dignass A, Annese V, et al. 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's & colitis* 2016.
18. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2016.
19. Colitis ulcerosa, akut svær. 2016. (Accessed 18.6, 2016, at <http://www.dsgh.dk/home/guidelines>.)
20. Vind I, Riis L, Jess T, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1274-82.
21. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-81 e1; quiz e13-4.
22. Norgard BM, Nielsen J, Fonager K, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Qvist N. The incidence of ulcerative colitis (1995-2011) and Crohn's disease (1995-2012) - Based on nationwide Danish registry data. *Journal of Crohn's & colitis* 2014.
23. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflammatory bowel diseases* 2011;17:2541-50.
24. Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV, et al. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003-2011-a Danish population-based cohort study. *Journal of Crohn's & colitis* 2014;8:1675-83.
25. Larsen MD, Qvist N, Nielsen J, Kjeldsen J, Nielsen RG, Norgard BM. Use of Anti-TNFalpha Agents and Time to First-time Surgery in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2016.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2013;369:711-21.
27. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-27 e3.
28. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2013;369:699-710.
29. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2016.
30. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England journal of medicine* 1997;337:1029-35.
31. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 1999;340:1398-405.

32. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
33. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2004;350:876-85.
34. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591.
35. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
36. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2005;353:2462-76.
37. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
38. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *The American journal of gastroenterology* 2014;109:1771-80.
39. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109 e1.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95; quiz e14-5.
41. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
42. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *The American journal of gastroenterology* 2012;107:1409-22.
43. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:CD008794.
44. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:517-24.
45. Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert opinion on drug safety* 2016;15:493-501.
46. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2012;367:1519-28.
47. Sandborn W, Gasink C, Blank M. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, in Moderate-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TNFα: UNITI-1. *Inflammatory bowel diseases* 2016;22.

48. Janssen Mf. UNITI-2. 2016.
49. Jansen Mf. IM-UNITI. 2016.
50. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2010;362:1383-95.
51. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400 e3.
52. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2012;107:1051-63.
53. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Jr., Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013;145:1007-15 e3.
54. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011;9:36-41 e1.
55. Moran GW, Lim AW, Bailey JL, et al. Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38:1002-24.
56. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
57. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-9 e3.
58. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012;10:391-9 e1.
59. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73; quiz 1165-6.
60. Aloï M, D'Arcangelo G, Capponi M, et al. Managing paediatric acute severe ulcerative colitis according to the 2011 ECCO-ESPGHAN guidelines: Efficacy of infliximab as a rescue therapy. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015;47:455-9.
61. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2014;8:1179-207.
62. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012;55:340-61.
63. Jakobsen C, Bartek J, Jr., Wewer V, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease--a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34:1217-24.

64. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2013;10:585-95.
65. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2015;21:1982-92.
66. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.
67. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19:1528-33.
68. van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, et al. Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. *Journal of Crohn's & colitis* 2016;10:549-55.
69. Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflammatory bowel diseases* 2011;17:599-604.
70. Peyrin-Biroulet L. Defining Severity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology* 2015;11:474-6.
71. Larsen L, Jensen MD, Larsen MD, et al. The Danish National Registry for Biological Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical epidemiology* 2016; Accepted for publication.
72. <http://www.kcks-vest.dk/kliniske-kvalitetsdatabaser/database-for-biologisk-behandling-af-inflammatoriske-tarmsygdomme/>.
73. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal* 1955;2:1041-8.
74. Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, et al. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:820-6.
75. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2015;21:4773-8.
76. Severs M, Mangan MJ, van der Valk ME et al. Smoking is Associated with Higher Disease-related Costs and Lower Health-related Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016 Sep 19. pii: jjw160. [Epub ahead of print]
77. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Mar;43(5):549-61

## 21 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteratursøgning

Bilag 2: Metaanalyse, figur 1-15, samt figur x1-x4

## 22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Navn:	Udpeget af:
	Professor, overlæge, ph.d. <b>Jens Kjeldsen</b>	Formand, LVS, Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
	Overlæge, dr.med., lektor <b>Lars Kristian Munck</b>	Næstformand, Region Sjælland
	Ledende overlæge, dr.med. <b>Jan Fallingborg</b>	Region Nordjylland
	Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med. <b>Jens Frederik Dahlerup</b>	Region Midtjylland
	Professor, dr.med., overlæge <b>Ove B. Schaffalitzky de Muckadell</b>	Region Syddanmark
	Spec.ansv., overlæge, dr.med., leder af medicinsk sektion <b>Inge Nordgaard-Lassen</b>	Region Hovedstaden
	Farmaceutisk sekretær, cand.pharm <b>Camilla Munk Mikkelsen</b>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
	Cand.med., dr.med., professor, overlæge <b>Jesper Hallas</b>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
	Overlæge, dr.med. <b>Anders Pærregaard</b>	Inviteret af formanden
	Ledende overlæge, klinisk lektor, dr. med., ph.d. <b>Mark Andrew Ainsworth</b>	Inviteret af formanden

## 23 Ændringslog

Ver- sion:	Dato:	Ændring:
1.0	2012.05	
2.0	2013.06	2. vurdering
2.1	2013.09	Golimumab registreret, begrænsning fjernet og dosering anført
2.2	2013.10	Lægemedieldosering til børn og voksne præciseret
2.3	2015.03	Opdatering med inklusion af vedolizumab i baggrundsnotatet som mulig 2. linje behandling ved luminal CD og kronisk aktiv UC.
2.4	2015.04	Revurdering side 7 præciseret.
3.0	2015.12	3. vurdering, med opdeling i flere patientpopulationer og deraf følgende ændringer i anbefalinger.

## Bilag 1 - Litteratursøgning

Søgestreng(e):

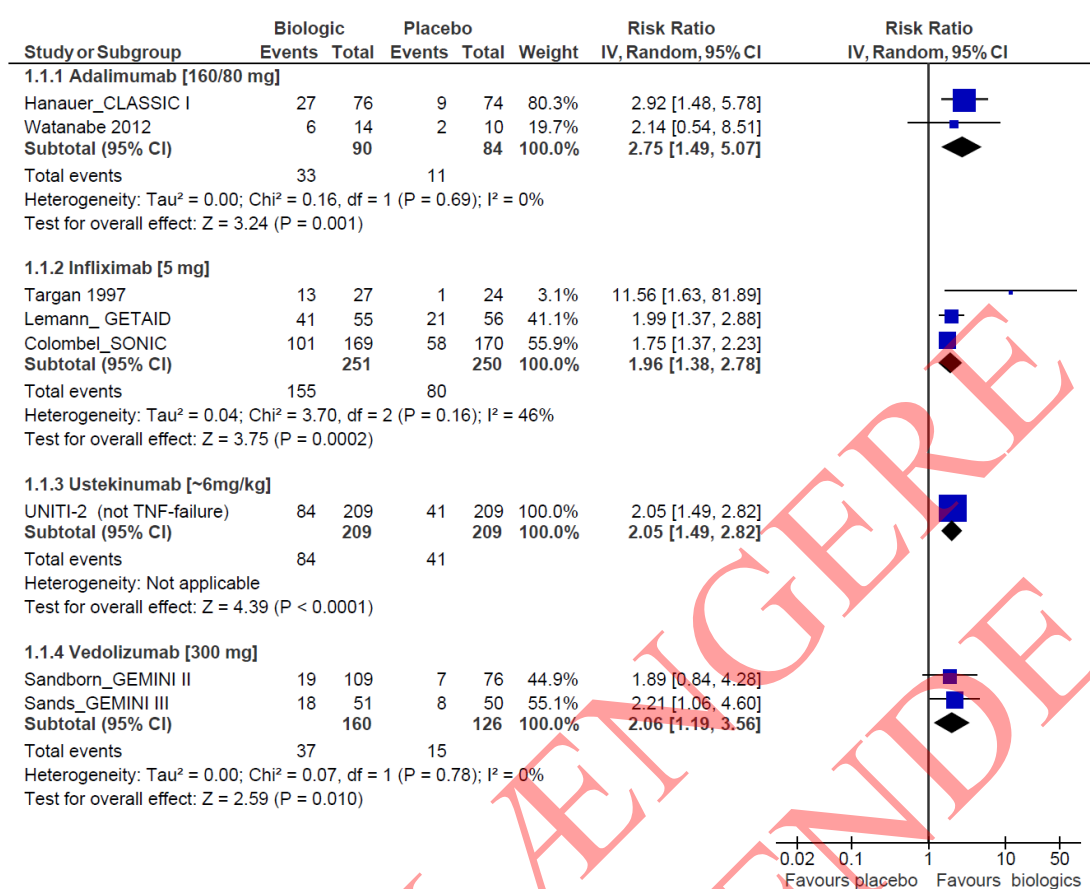
((Ustekinumab[ti] OR Infliximab[ti] OR Adalimumab[ti] OR Vedolizumab[ti] OR golimumab[ti])) AND (Crohn\*[ti] OR Colitis[ti])) AND ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh])

IKKE LÆNGERE  
GÆLDENDE



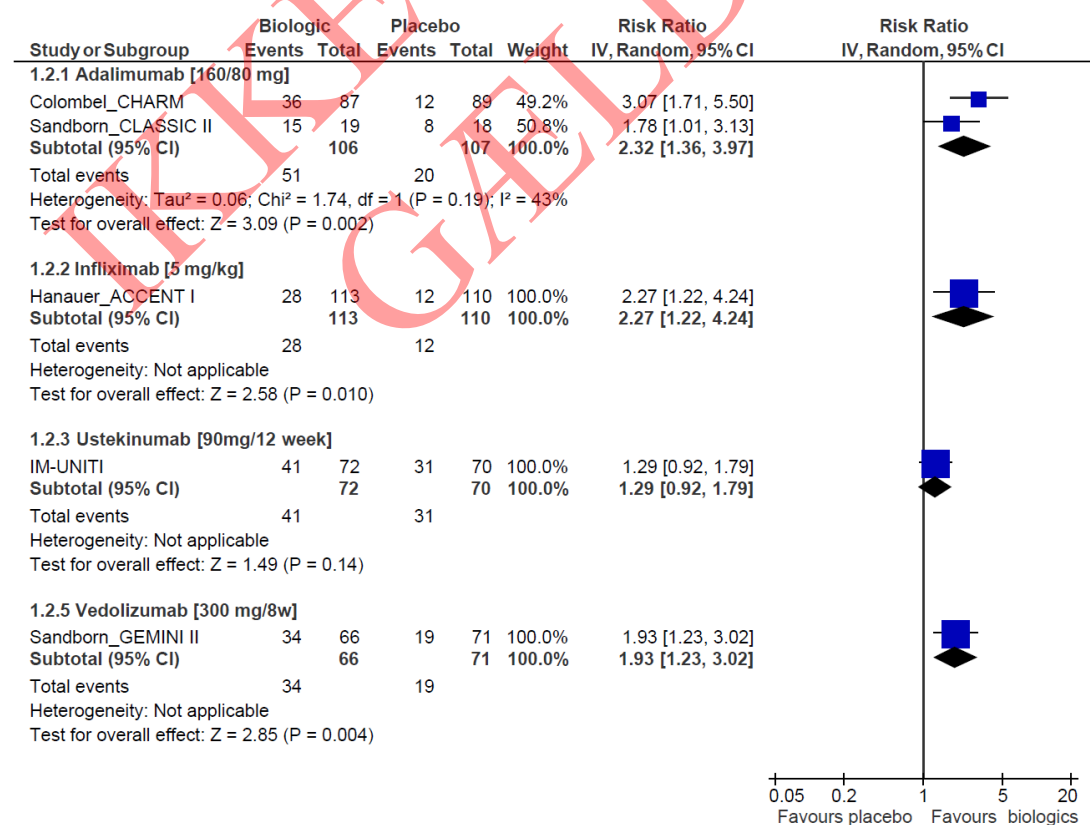
Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 1. Active luminal CD [inducing remission] 4-12 week [Bio Naïve]



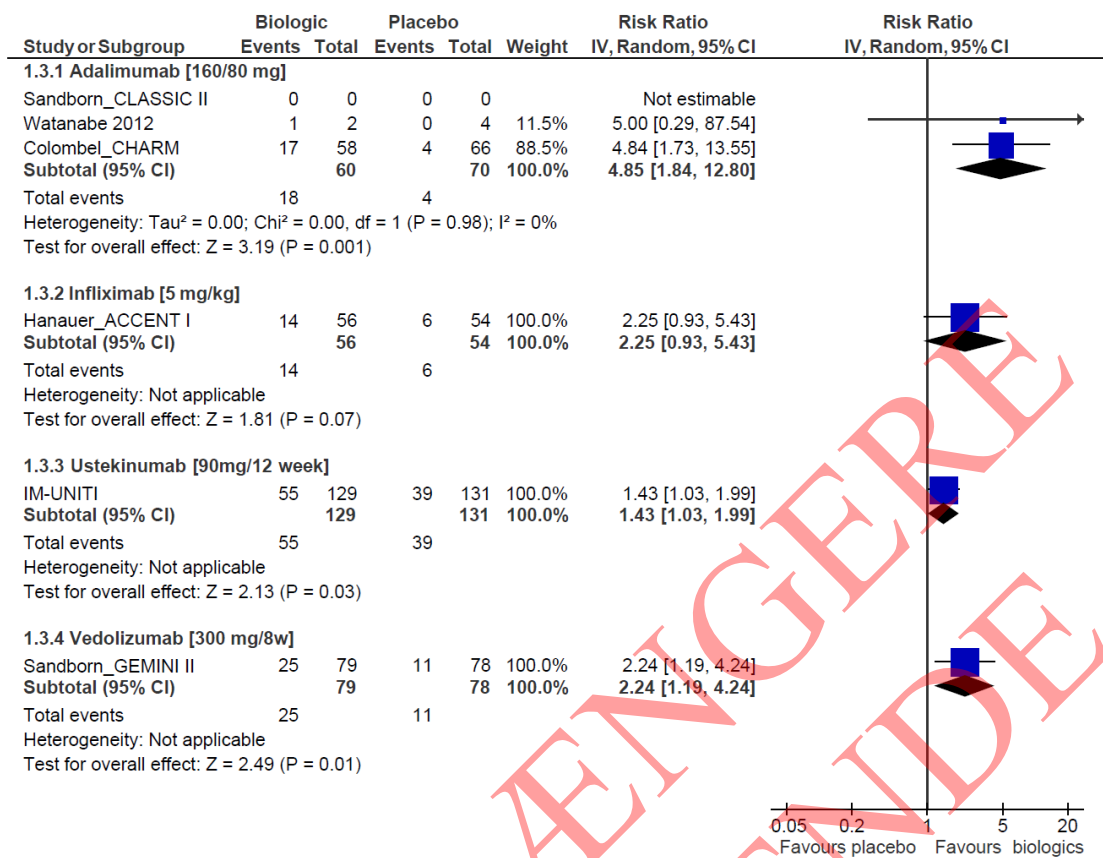
Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 2. Quiescent CD [maintenance of remission] 52 week [Bio Naïve]



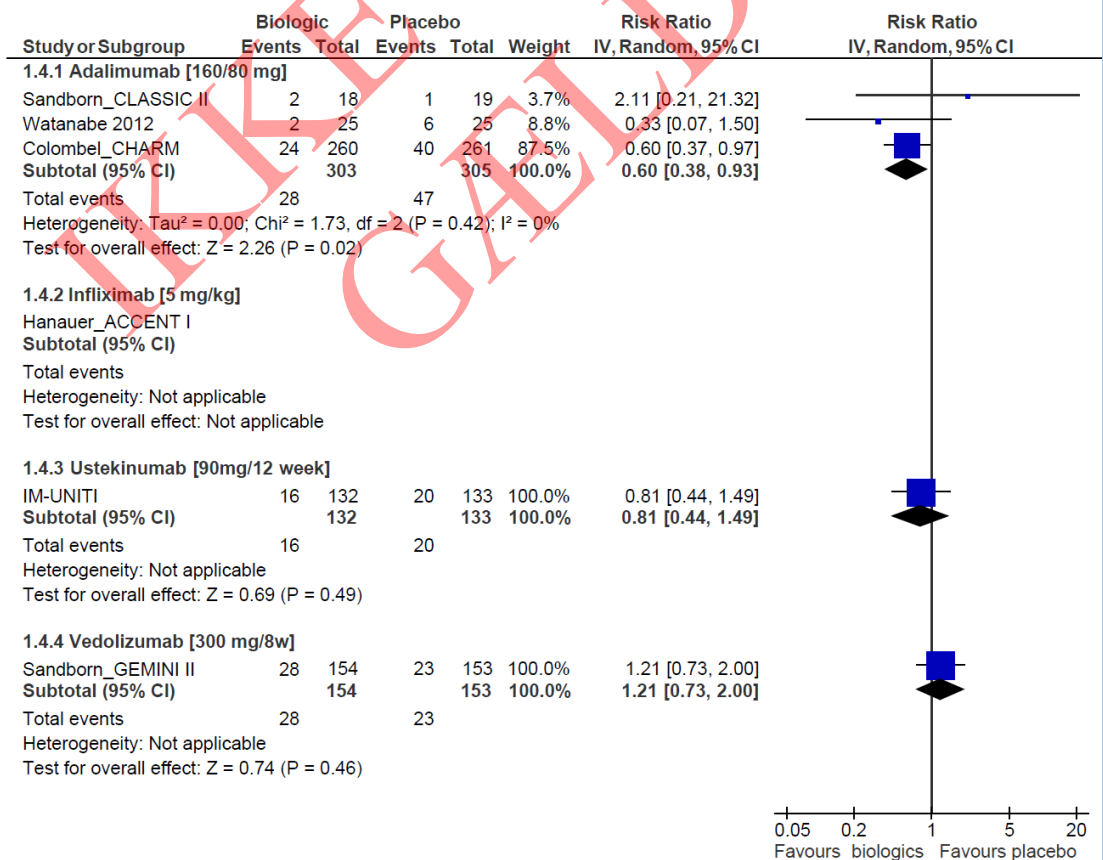
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 3. Quiescent CD [maintenance of glucocorticoid-free remission] 52 week [Bio Naïve+Bio Experienced]



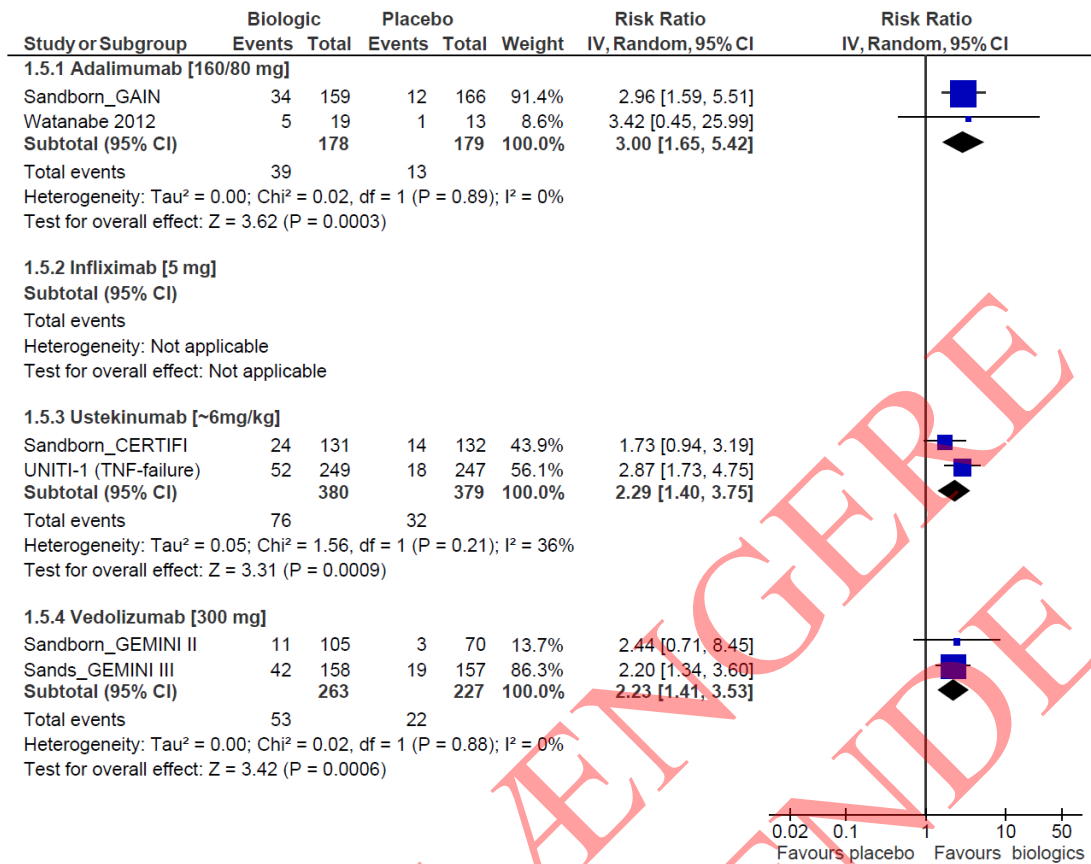
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 4. Quiescent CD [alvorlige bivirkninger] 52 week [Bio Naïve+Bio Experienced]



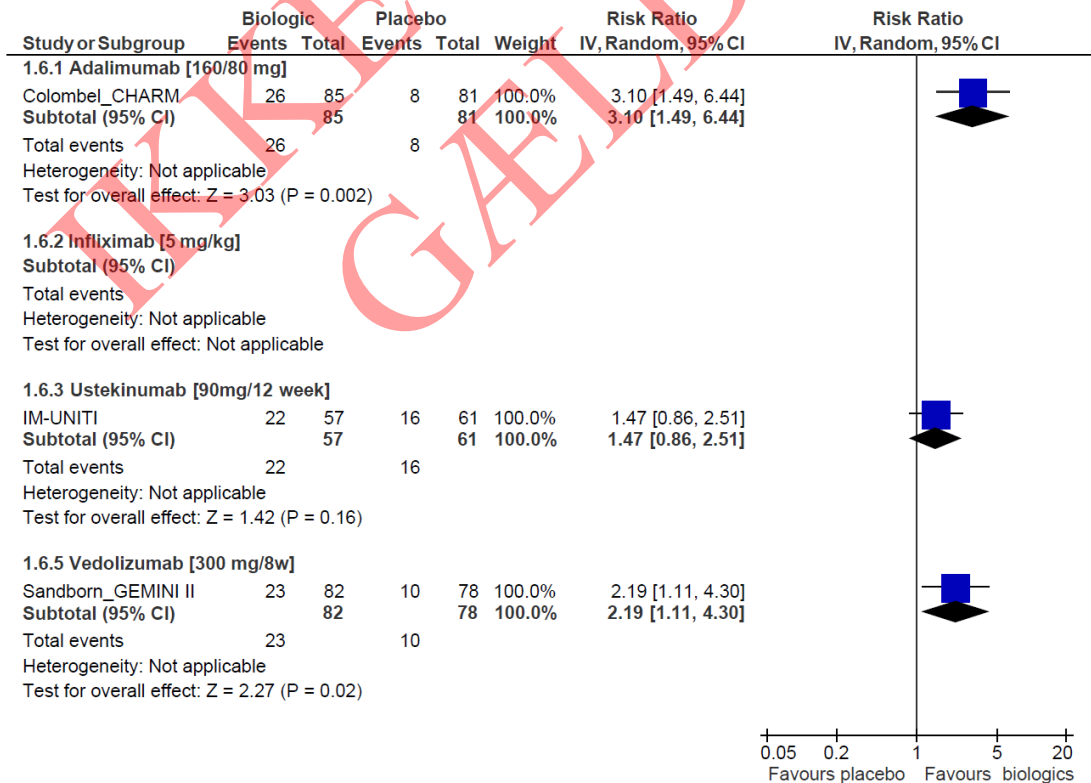
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 5. Active luminal CD [inducing remission] 4-12 week [Bio Experienced]



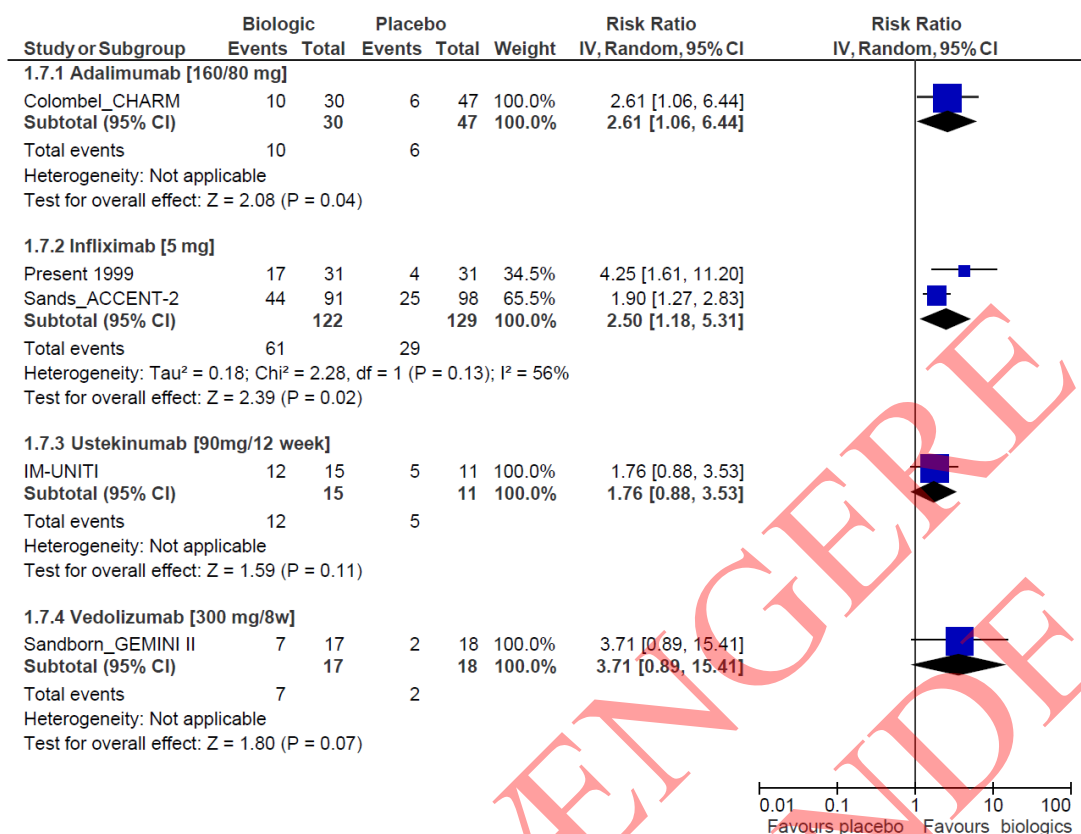
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 6. Quiescent CD [maintenance of remission] 52 week [Bio Experienced]



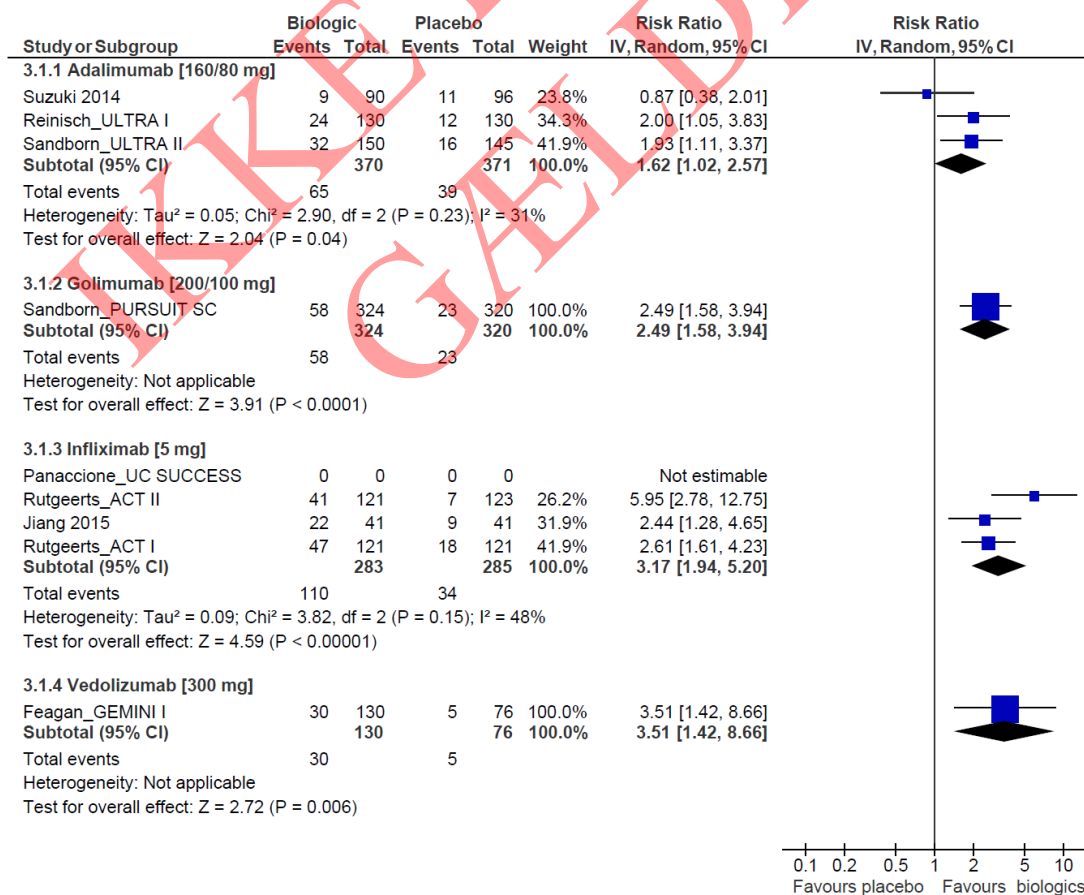
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 7. Fistulizing CD[ healing of fistulizing] 18-26 week [Bio Naive+Bio Experienced]



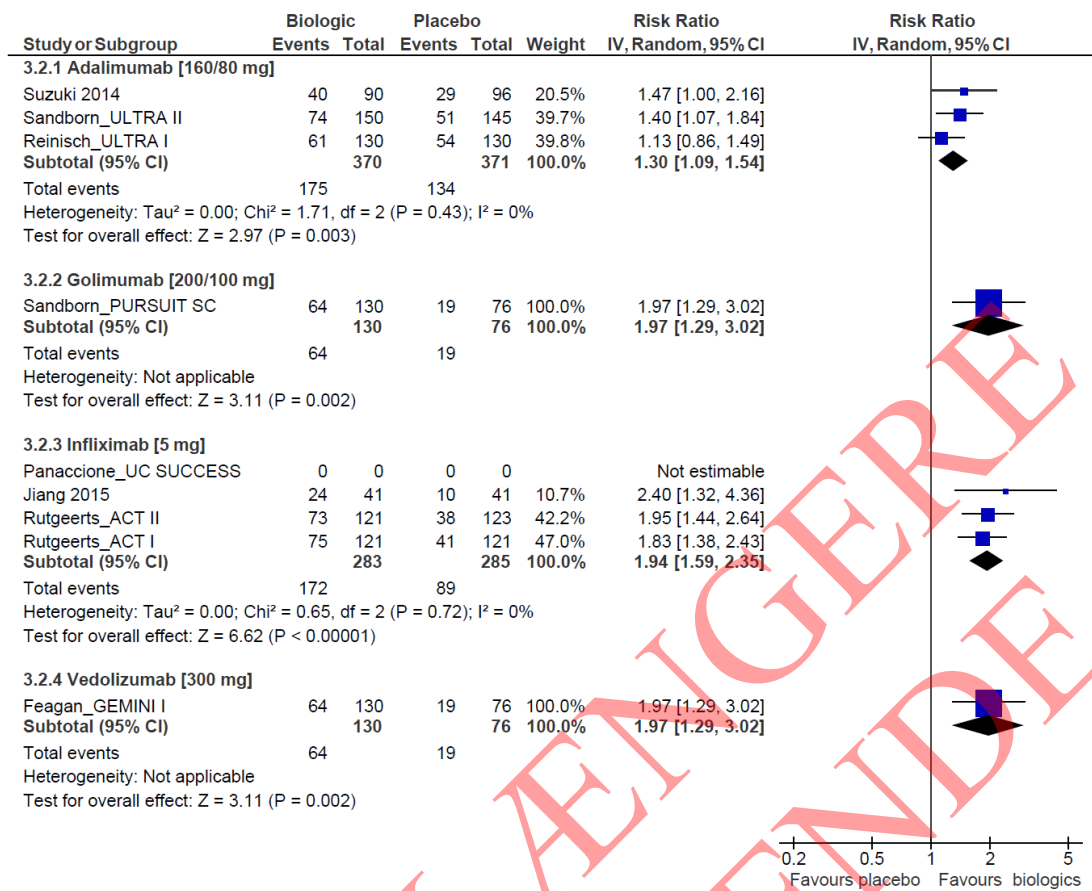
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 8. Active UC [Clinical Remission] 6-8 week [Bio Naive]



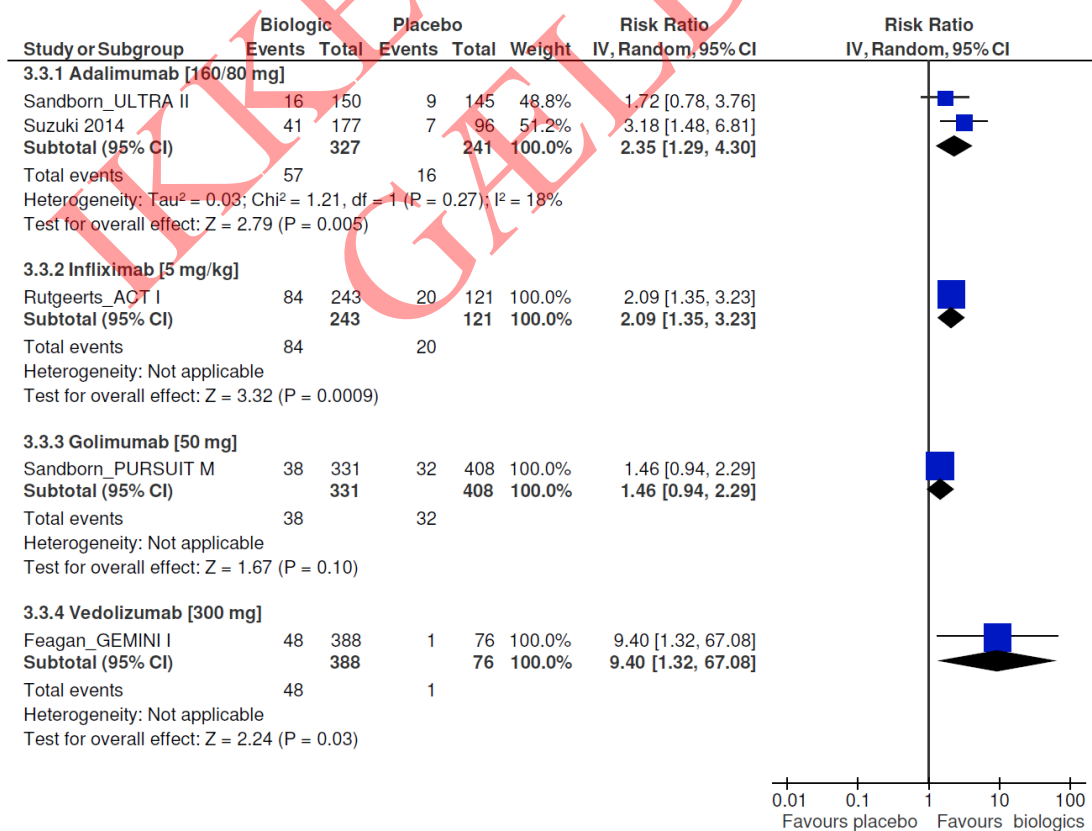
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 9. Active UC [mucosal healing] 6-8 week [Bio Naive]



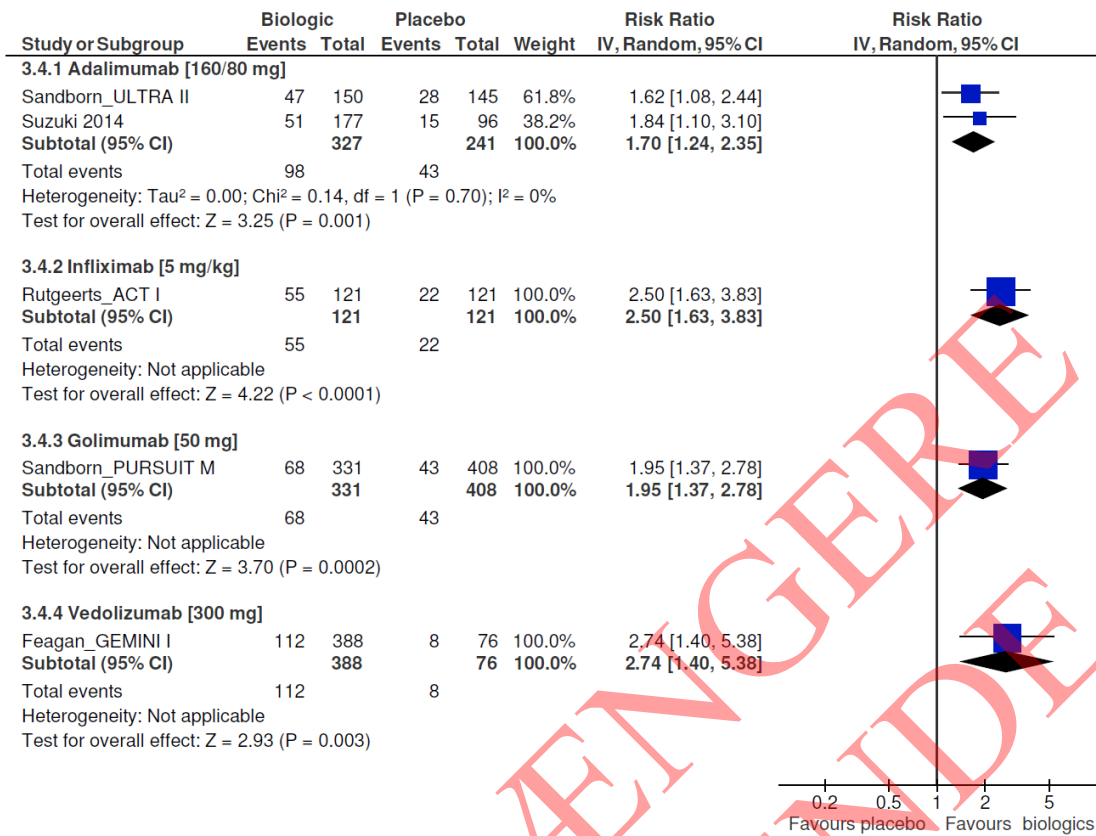
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 10. Active UC [maintenance of remission] 52 week [Bio naive]



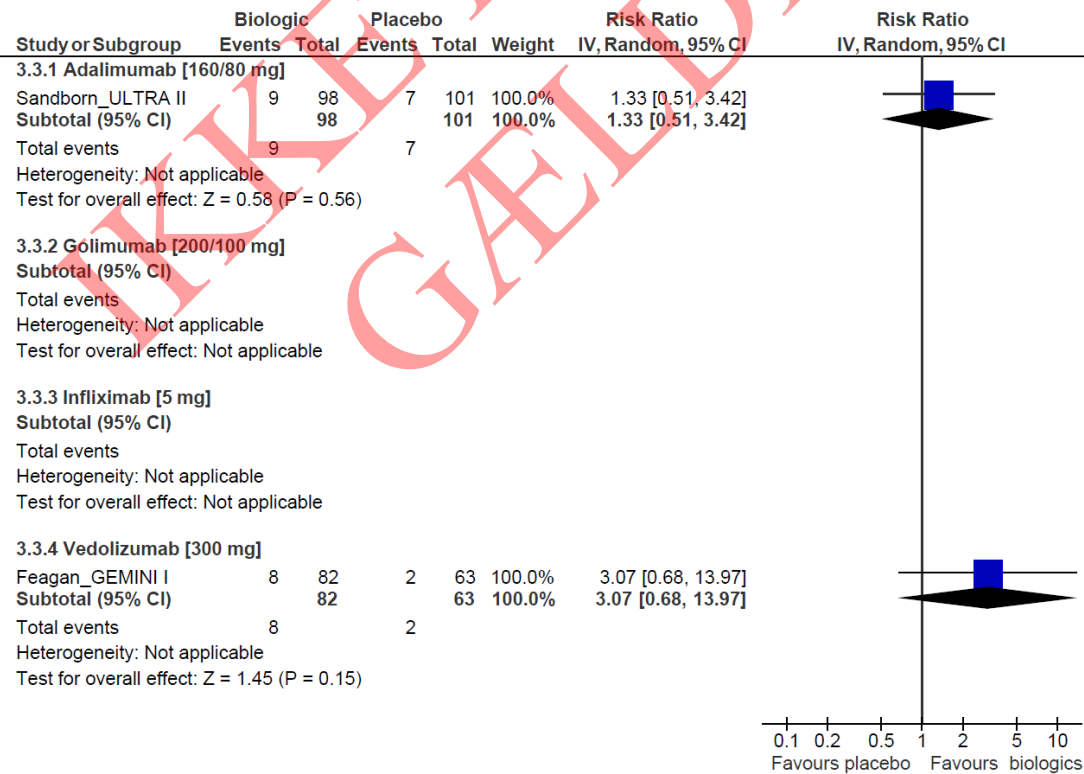
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 11. Active UC [mucosal healing] 52 week [Bio Naive]



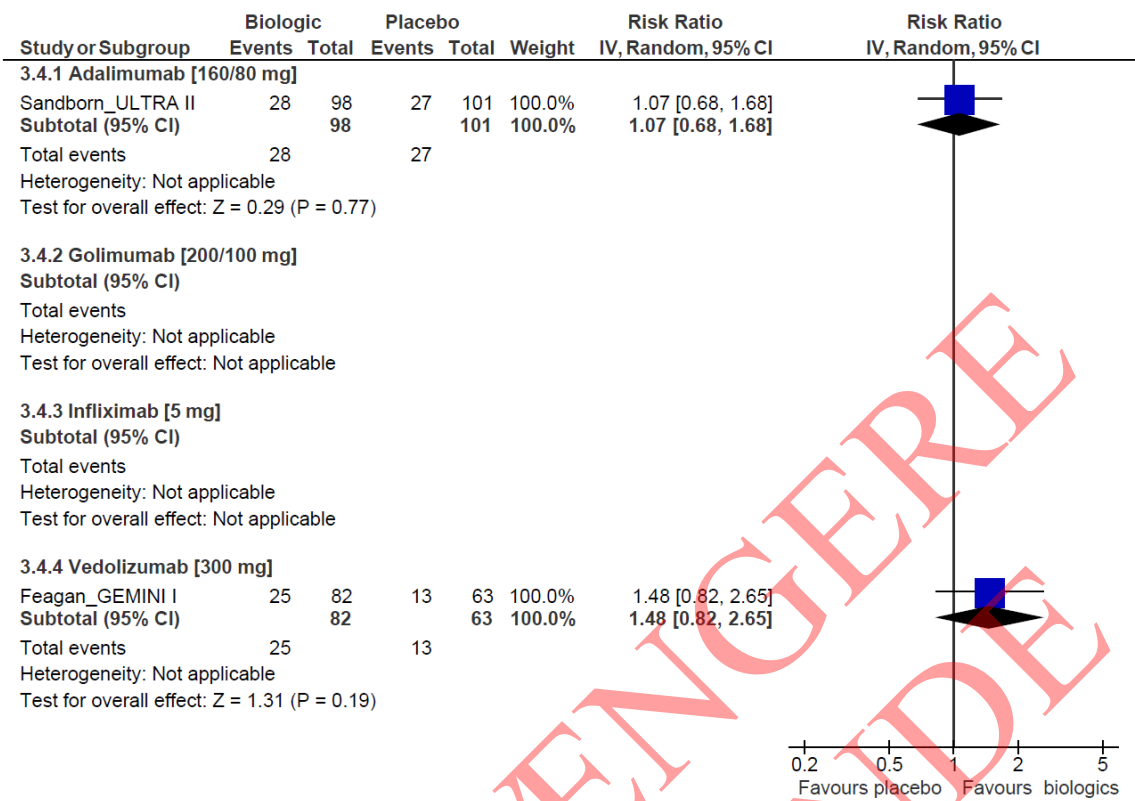
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 12. Active UC [Clinical Remission] 6-8 week [Bio Experienced]



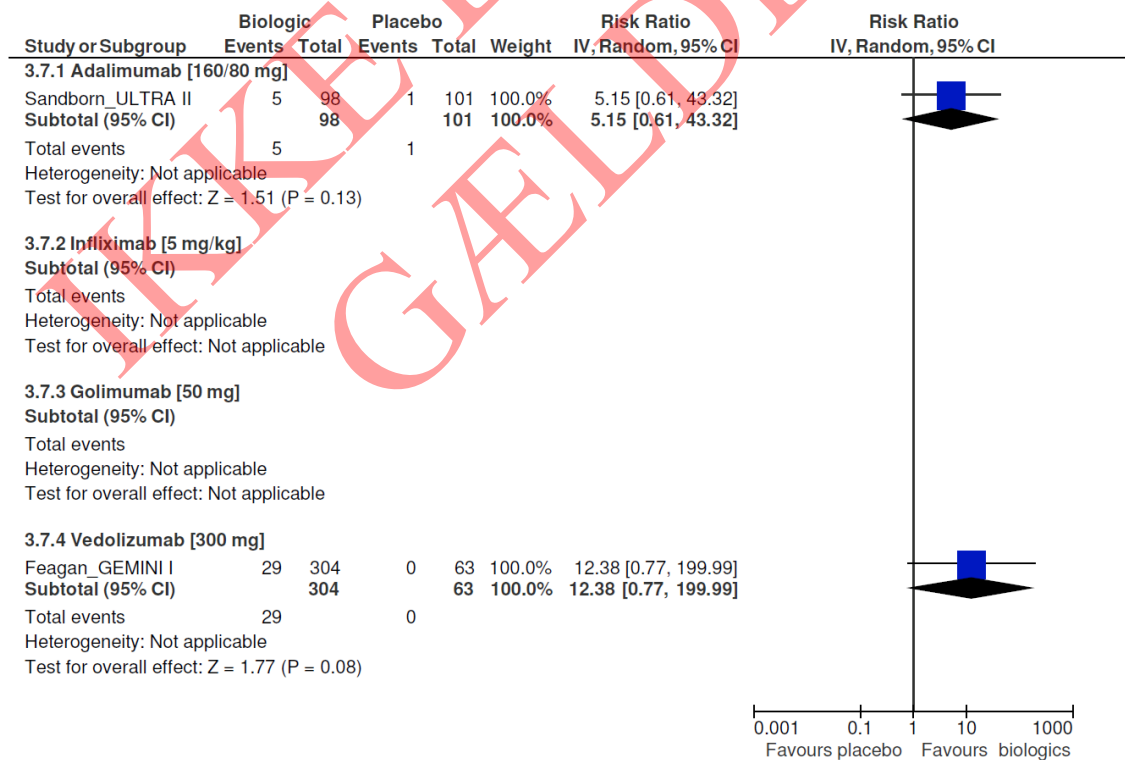
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 13. Active UC [mucosal healing] 6-8 week [Bio Experienced]



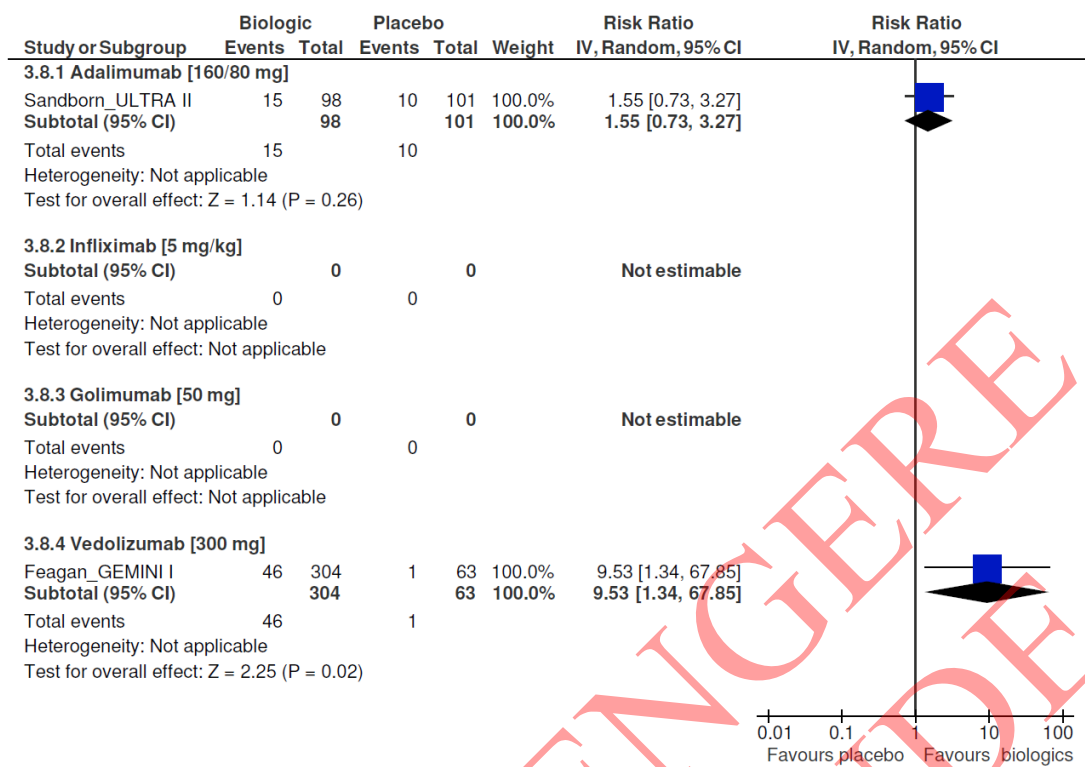
## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur 14. Active UC [maintenance of remission] 52 week [Bio Experienced]



## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

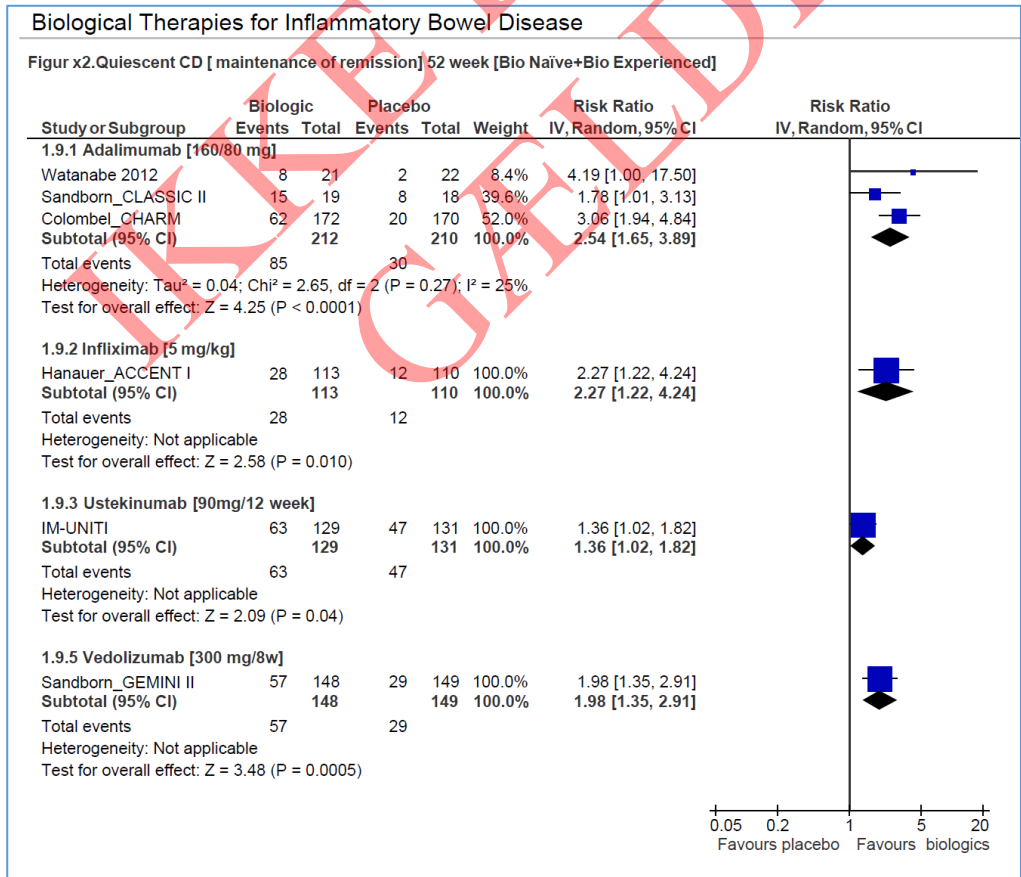
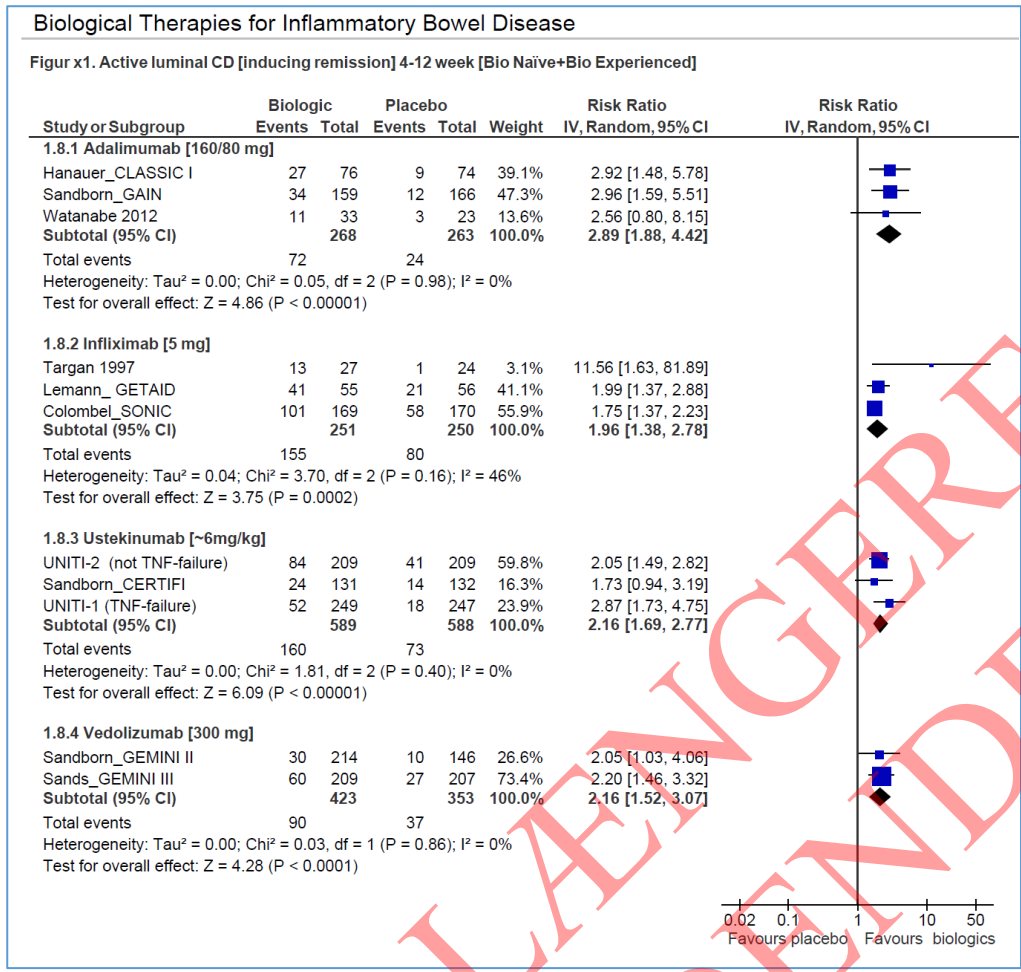
Figur 15. Active UC [mucosal healing] 52 week [Bio Experienced]



IKKE LÆNGBERRE  
GÆLDENDE

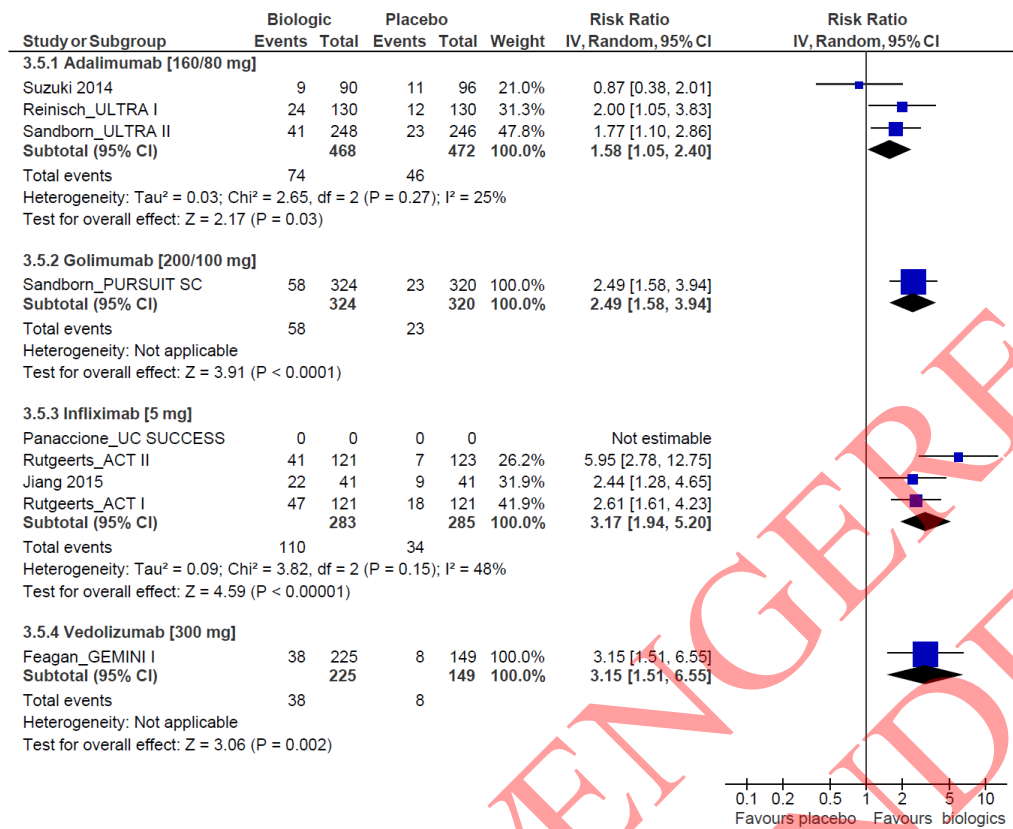


# Øvrige metaanalyser



## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur x3. Active UC [Clinical Remission] 6-8 week [Bio Naïve+Bio Experienced]



## Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Figur x4. Active UC [mucosal healing] 6-8 week [Bio Naïve+Bio Experienced]

