

## Baggrundsnotat for terapiområdet Biologisk Behandling af Kroniske Inflammatoriske Tarmsygdomme.

|                         |  |  |
|-------------------------|--|--|
| <b>Målgruppe</b>        | Gastroenterologiske afdelinger og andre afdelinger som behandler patienter med inflammatoriske tarmsygdomme. Lægemedelkomitéer. Sygehusapoteker. |  |
| <b>Udarbejdet af</b>    | RADS Fagudvalg for terapiområdet biologisk behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme   |  |
| <b>Godkendt af RADS</b> | Marts 2015   | Version: 2.3<br>Dokument nr.: 138703<br>Dato: Marts 2015 |

### Patientgrundlag

Antallet af patienter i Danmark med kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD) er ca. 45.000 fordelt på ca. 30.000 med colitis ulcerosa (UC) og ca. 15.000 med morbus Crohn (CD) (1, 25). Incidensen er stigende særligt ved Crohn's sygdom, og der diagnosticeres ca. 450 nye tilfælde med morbus Crohn og ca. 850 nye tilfælde med colitis ulcerosa om året (2). Hos børn (< 16 år) er de årlige incidenser 3,3/100.000 for Crohn's sygdom og 3,0/100.000 for colitis ulcerosa (3). Incidensen af CD er 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 steget med årene. En præcis opgørelse over hvor mange patienter, der er i biologisk behandling, eksisterer ikke. Men det skønnes, at der på et givet tidspunkt er ca. 2.750 patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom i Danmark som er i biologisk behandling.

### Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemiddelgrupper (i ATC nummerorden).

#### Integrinantagonist

L04AA33 vedolizumab

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

L04AB02 infliximab  
L04AB04 adalimumab  
L04AB06 golimumab

| <b>Estimeret patientantal</b><br>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                          | 1000                          |                            | 1750                          |                             |
| Heraf nye patienter pr år   | 100 – 150<br>(Gennemsnit 125) | 50                         | 150 – 200<br>(Gennemsnit 175) | 50 – 100<br>(Gennemsnit 75) |
| Heraf skifte patienter pr år  | 100                           |                            | 150                           | 50                          |

## **Behandlingskaskade**

|   | <i>1. linje**</i>          | <i>2. og følgende linjer **</i>          |
|---|----------------------------|--|
| Luminal Crohns sygdom                         | infiximab eller adalimumab | infiximab, adalimumab eller vedolizumab* |
| Fistulerende Crohns sygdom                    | infiximab eller adalimumab |  |
| Kronisk aktiv (moderat/svær) colitis ulcerosa | infiximab                  | adalimumab golimumab eller vedolizumab*  |
| <u>Akut</u> svær colitis ulcerosa             | infiximab                  |  |

\* Til primære anti TNF- $\alpha$  antistof non-responders, kan vedolizumab anvendes som 2. linje behandling, 1. valg.

\*\* I rekommandationen anføres for de respektive patientgrupper det af de ækvieffektive rekommanderede biologiske lægemidler, som prioriteres højst ud fra den opnåede lægemiddelpris.

\*\*\* Som 2. linje behandling og efterfølgende linjer prioriteres lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpris.

Til behandling af børn med colitis ulcerosa er infiximab eneste godkendte biologiske lægemiddel.

Til behandling af børn med svær Crohn's sygdom er adalimumab og infiximab både godkendte og vurderet ligeværdige.

## **Integrinantagonister**

*Vedolizumab*, der er et humaniseret monoklonalt antistof, er registreret til CD og UC. Vedolizumabs virkningsmekanisme er en specifik binding til  $\alpha 4\beta 7$  integrinet. Dette integrin eksprimeres altovervejende på T-hjælper lymfocytter, der er målrettet mod tarmen. Ved at binde sig til  $\alpha 4\beta 7$  på lymfocytter, hæmmer vedolizumab adhæsion 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.

Effekten af vedolizumab er vurderet i Crohn's sygdom som induktionsbehandling med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling, herunder specifikt som induktionsbehandling hos patienter, der har svigtet på TNF-behandling (Sandborn et al. NEJM 2013 (26) og Sands et al. Gastroenterology 2014 (27)). På samme måde er effekten belyst som induktion- og med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling hos patienter med aktiv colitis ulcerosa (Feagan et. NEJM 2013 (28)).

Der er foretaget meta-analyser på de opnåede resultater fra de klinisk kontrollerede undersøgelser (se bilag).

Der er begrænset klinisk erfaring fra langtidsbehandling og behandling af biologisk naive patienter, og ved fistulerende Crohn indgår kun meget få patienter. På denne baggrund anbefales at vedolizumab anvendes som mulig 3. linje behandling til patienter med luminal Crohn og kronisk aktiv ulcerøs colit. Til primære non-respondere på anti TNF-alfa antistof kan der dog være et rationale i at skifte behandlingsprincip, hvorfor vedolizumab kan anvendes som 2. linje til disse patienter.

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

### **Forskelle i effekt**

Virkningsmekanismen for anti-TNF $\alpha$ -antistoffer i dette baggrundsnotat er ens, nemlig en irreversibel binding til cytokinet TNF $\alpha$ , og man må anse deres virkning som værende en klasseeffekt. Der foreligger ikke kliniske undersøgelser, der har sammenlignet effekten af de forskellige anti-TNF $\alpha$  præparater. De publicerede undersøgelser varierer noget med hensyn til de inkluderede patienter (herunder tilladt behandling ved inklusion), tidspunkt for hvornår effekten af behandling er opgjort og anvendte effektparametre (remission eller respons). Disse forhold kan have betydning, når der foretages en sammenligning af de forskellige undersøgelser.

Der er foretaget indirekte sammenligning ved hjælp af tidligere publicerede metaanalyser, hvor de enkelte præparaters effekt over for placebo i klinisk kontrollerede fase III-forsøg er blevet sammenstillet (11,18), og i forbindelse med aktuelle baggrundsnotat er der foretaget yderligere meta-analyser (se vedlagte). Disse undersøgelser har med få undtagelser ikke kunnet demonstrere sikre forskelle i effekt mellem de i denne vejledning anbefalede biologiske lægemidler (se vedlagte meta-analyser).

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

|  | <b>Initial/ Induktionsbehandling</b>                  |                              | <b>Vanlig vedligeholdelsesbehandling</b>            |                       |
|--|---|------------------------------|---|-----------------------|
| vedolizumab, I.V.<br>(hospitalsbehandling)                                 | Voksne:<br>300 mg uge 0, 2 og 6                       |                              | Voksne:<br>300 mg hver 8. uge                       |                       |
| infliximab, I.V.<br>(hospitalsbehandling)                                  | Voksne & børn:<br>5 mg/kg legemsvægt<br>uge 0, 2 og 6 |                              | Voksne & børn:<br>5 mg/kg legemsvægt<br>hver 8. uge |                       |
| adalimumab, s.c.<br>(forfyldt sprøjte/pen,<br>mulig selvadministration)    | Børn < 40 kg:   | 80 mg uge 0,<br>40 mg uge 2  | Børn < 40 kg  | 20 mg<br>hver 2. uge  |
|  | Voksne & børn<br>≥ 40 kg:                             | 160 mg uge 0,<br>80 mg uge 2 | Voksne og børn<br>≥ 40 kg                           | 40 mg<br>hver 2. uge  |
| golimumab s.c. (UC)<br>(forfyldt pen/sprøjte,<br>mulig selvadministration) | Voksne:<br>200 mg uge 0,<br>100 mg uge 2              |                              | Voksne<br>< 80 kg                                   | 50 mg<br>hver 4. uge  |
|  |   |                              | Voksne<br>≥ 80 kg                                   | 100 mg<br>hver 4. uge |

### **Indikationer**

Vedolizumab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær aktiv Crohns sygdom hos voksne
- Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa hos voksne

Infliximab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær aktiv luminal Crohn's sygdom hos voksne
- Aktiv Crohn's sygdom hos børn og unge (6-17 år)
- Aktiv fistulerende Crohn's sygdom hos voksne
- Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa hos voksne
- Aktiv colitis ulcerosa, børn (6-17 år).

Adalimumab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær, aktiv Crohns sygdom hos voksne
- Aktiv Crohns sygdom hos børn og unge (6-17 år),
- Moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos voksne.

Golimumab har følgende godkendte indikationer:

- Moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos voksne.

Vedr. produktresumé henvises til:

<http://www.ema.europa.eu/ema> hvorfra sidst opdaterede produktresumé kan downloades.

### **Betydning af vægt for behandlingsresultat**

Høj kropsvægt disponerer generelt til dårligere effekt af biologisk behandling.

Der foreligger ikke sammenlignende kliniske forsøg, som undersøger hvorvidt vægtafhængig (infliximab) eller vægtuafhængig (adalimumab eller golimumab) dosering har bedst effekt ved høj kropsvægt. Der er derfor ikke belæg for at foretrække det ene eller det andet behandlingsprincip ved overvægtige.

### **Bivirkninger**

#### **Vedolizumab.**

Som følge af erfaring med integrinantagonisten natalizumab (der medførte flere tilfælde af dødeligt forløbende progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) som følge af reaktivering af cerebral 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 (i det mindste i teorien) ikke være forbundet med samme risiko for reaktivering af cerebral JC virus som natalizumab. Der er ikke rapporteret tilfælde af vedolizumab associeret PML. Ikke desto mindre skal 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 (primært milde men enkelte alvorlige anafylaksi-lignende reaktioner er også rapporteret) samt infektioner (primært øvre luftvejsinfektion men enkelte tilfælde af alvorlige og /eller opportunistiske infektioner er også rapporteret). Om end foreliggende data ikke indikerer, at vedolizumab øger risiko for malignitet er der endnu for sparsom erfaring til at en sådan effekt med sikkerhed kan udelukkes. Der foreligger ikke direkte sammenligning af anti-TNF $\alpha$ -antistoffers og vedolizumabs bivirkningsprofiler, og det er fagudvalgets vurdering, at vedolizumabs bivirkninger i antal og alvorlighedsgrad er på linje med bivirkninger ved anvendelse af anti-TNF $\alpha$ -antistoffer.

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

Bivirkningerne af anti-TNF $\alpha$ -antistoffer er stort set ens. De subkutant administrerede præparater kan medføre varierende grader af lokale hudgener, men disse er sjældent alvorlige. Eventuelle bivirkninger indgår i valg af skift af præparat. Ved intravenøse lægemidler er der en øget risiko for anafylaktoide og anafylaktiske reaktioner (22,23,24).

#### **Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance**

Patientens præferencer vedrørende administreringsmåde, -intervaller og behandlingssted kan indgå i overvejelserne vedrørende valg af præparat. Hvis compliance er et problem, kan infusion (hospitalsbehandling) være det bedste valg, og hvis f.eks. arbejdsmæssige forhold eller afstand til behandlingssted er af stor betydning, kan selvadministration være en fordel.

## **Behandlingsvejledning**

Behandlingsvejledning er udarbejdet på basis af europæiske (ECCO) guidelines, amerikanske (AGA) guidelines, britiske og danske (DGS) guidelines, samt nyeste systematiske reviews og metaanalyser for behandling af morbus Crohn og colitis ulcerosa med biologisk terapi (3-13, 15, 16, 17, 19, 20). GRADE-metodikken til systematisk indhentning og vurdering af data har været anvendt (se bilag 2).

### ***Luminal Crohn's sygdom:***

#### **Hvornår behandles:**

Biologisk behandling kan initieres ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro 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.

#### **Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

Ved kun partiel primær respons af induktionsbehandling kan det overvejes at fortsætte med vedligeholdelsesterapi. Eventuelt kan intensivering af behandling komme på tale hos patienter i behandling med TNF-hæmmere (afkortning af interval, øgning af dosis). Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

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

#### **Monitorering**

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

#### **Hvor længe fortsættes behandling:**

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk / biokemisk) hver 26/52 uge. Ved tegn på sygdomsaktivitet fortsættes behandlingen. Hvis sygdommen er i ro kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages.

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

#### **Hvornår behandles:**

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.

**Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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 kun partielt respons kan behandling fortsætte, eventuel dosisøgning eller kortere behandlingsinterval kan overvejes.

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

**Monitorering:**

Vurdering af fistelstatus hver 26/52 uge evt. inklusiv billeddiagnostik.

Ved recidiv revurderes behandlingsstrategi med henblik på eventuelt kirurgisk intervention og m.h.p. genoptagelse af vedligeholdelsesbehandling.

**Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Patienter med kompleks fistelsystem har ofte behov for langvarig behandling. Behandlingen fortsættes, hvis der er komplet/partiel respons.

***Colitis ulcerosa***

***Akut svær colitis ulcerosa:***

**Hvornår behandles:**

Svært aktiv colitis ulcerosa, som kun har partiel respons efter 3-5 hele døgnns behandling med højdosis systemisk steroid, kan, hvis kirurgisk behandling ikke foretrækkes, enten behandles med infliximab eller ciclosporin.

**Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

Ved partiel respons/ingen respons bør patienten anbefales operation.

**Monitorering:**

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

**Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk / biokemisk) hver 26./52. uge.

Ved fortsat tegn på sygdomsaktivitet bør patienten tilbydes operation.

Hvis sygdommen er i ro, kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 uger.

Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

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

## ***Kronisk aktiv colitis ulcerosa:***

### **Hvornår behandles:**

Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa som ikke bringes i ro, eller som recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, som ikke kan holdes i ro med immuno-suppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvor kirurgi ikke foretrækkes. Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

### **Videre behandlingsstrategi, herunder seponering:**

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

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

### **Monitorering:**

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

### **Hvor længe fortsættes behandlingen:**

Vedligeholdelsesbehandling med vurdering af behandlingseffekt minimum hver 26./52. uge (på baggrund af klinisk tilstand, klinisk indeks, biokemiske markører). Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi tilbydes. Hos børn indgår forsinket vækst og pubertet i indikationsgrundlaget.

### **Efterlevelsesmål**

Det forventes, at 90 % af nye patienter vil blive behandlet ud fra behandlingsvejledningen med de lægemidler, som er rekommanderet som 1. og 2. linje behandling.

Efterlevelse af behandlingsvejledningen vil ikke kunne eftervises ved brug af etablerede registre og præparatforbrugsdata. En fyldestgørende efterlevelseshedømmelse vil kræve etablering af en database med obligatorisk registrering af patienter i biologisk behandling. En sådan fungerende database er ikke etableret aktuelt.

### **Revurdering**

Fagudvalget skal præsentere en anmærkningsfri gennemgang af de første 12 måneders safety-data på anvendelsen af lægemidlet. Data skal basere sig på producentens periodic safety update report (PSUR), og forelægges RADS i august 2015.

**Bilag:**

1. GRADE metode og materialer
2. GRADE Forest plots CD (figur 1-3)
3. GRADE fortolkning af forest plots CD
4. GRADE evidens profil CD
5. GRADE Forest plots UC (figur4-9)
6. GRADE fortolkning af forest plots UC
7. GRADE evidens profil UC
8. Litteratursøgning samt udvælgelse af egnede studier for vedolizumab

**Links:**

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, hvorfra nationale retningslinier kan downloades.

<http://www.gastroenterologi.dk/>

European Medicines Agency, EMA, hvorfra opdaterede produktresumeer kan downloades:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)



## Referencer:

1. Vind I 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. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-82
2. Jacobsen C et al. Paediatric inflammatory bowel disease: Increasing incidence, decreasing surgery rate and compromised nutritional status – A prospective population based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2541-50
3. 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 .
4. Van Assche G, et al. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: special situations. *J Crohn’s Colitis* 2010; 4: 63-101.
5. Travis SPL, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn’s and Colitis* 2008; 2: 24-62.
6. Biancone L, et al. European evidence -based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn’s Colitis* 2008; 2: 63-92.
7. Lichtenstein GL, et al. Management of Crohn’s disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104; 465-83.
8. Kornbluth A, et al. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-23.
9. Dahlerup JF et al. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom. 2010, <http://www.gastroenterologi.dk/>.
10. Lisbet A. Christensen et al. Behandling af svær colitis ulcerosa. 2009, <http://www.gastroenterologi.dk/>.
11. Ford AC et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-59.
12. D’Haens, G. R 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? *Am J Gastroenterol* 2011, 106, 199-212.
13. Talley NJ et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106: S2-S25.
14. Dignass A, et al. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: current management. *J Crohn’s Colitis* 2010; 4: 28-62.
15. Dignass A et al. *J Crohns Colitis*. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management 2012;6:991-1030
16. Van Assche G et al. *J Crohns Colitis*. 2013;7:1-33. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations.
17. Mowat C et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571-607.
18. Huang X et al. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:759-66.
19. Dretzke et al. Health Technology Assessment 2011; Vol. 15: No. 6. Health Technology Assessment. NIHR HTA programme. [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk). A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn’s disease J.

20. Hyams JS et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children., Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M, Lazar A. *Gastroenterology*. 2012;143:365-74.
21. Hyams J et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:391-9.
22. Lichtenstein GR. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn ' s Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT <sup>TM</sup> Registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1409-22
23. Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a net-work meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794.
24. Burmester GR et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-24.
25. Jess T et al. Decreasing risk of colo-rectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-381.
26. Sandborn W. et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease *NEJM* 2013 369;8, 711-721
27. Sands BE et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Had Failed. Accepted for publication in *Gastroenterology* 2014.05.19
28. Feagan BE et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *NEJM* 369;8, 699-710.

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Fagudvalgets sammensætning</b> | <p><b>Jens Kjeldsen</b>, overlæge, ph.d., formand , indstillet af Dansk Gastroenterologisk Selskab</p> <p><b>Jan Fallingborg</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Region Nord</p> <p><b>Inge Nordgaard-Lassen</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Region Hovedstaden</p> <p><b>Jens F. Dahlerup</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Region Midt</p> <p><b>Lars Kristian Munck</b>, overlæge, indstillet af Region Sjælland</p> <p><b>Ove Schaffalitzky de Muckadell</b>, professor, ovl. dr. med., indstillet af Region Syd</p> <p><b>Jesper Hallas</b>, professor, overlæge, dr. med., indstillet af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Anders Pærregaard</b>, overlæge, dr. med., indstillet af Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Camilla Munk Mikkelsen</b>, cand. pharm., indstillet af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Ebbe Langholz</b>, overlæge, dr. med., inviteret af formanden</p> |
|-----------------------------------|---|

**Ændringslog:**

| Version: | Dato:          | Ændring:   |
|----------|----------------|--|
| 1.0      | Maj 2012       |  |
| 2.0      | Juni 2013      | 2. vurdering   |
| 2.1      | September 2013 | Golimumab registreret, begrænsning fjernet og dosering anført  |
| 2.2      | Oktober 2013   | Lægemedeldosering til børn og voksne præciseret  |
| 2.3      | Marts 2015     | Opdatering med inklusion af vedolizumab i baggrundsnotatet som mulig 2. linje behandling ved luminal CD og kronisk aktiv UC. |

## Litteraturudvælgelse ekstraktion af data og evidenssyntese

### Litteraturudvælgelse og ekstraktion af data

Udarbejdelsen af kliniske behandlingsvejledninger bør altid tage udgangspunkt i et eller flere specifikke kliniske spørgsmål, som definerer den relevante population (eng. *Population*), klinisk relevant sammenligningsgrundlag (eng. *Comparator*) og væsentlige effektmål (eng. *Outcomes*). Dette såkaldte 'PICO' format (population, intervention, comparator/comparison, outcome) danner grundstenen for fagudvalgenes faciliterede diskussion om den mest hensigtsmæssige behandling, svarende til kommissorierne.

I kommissorierne for de tre RADS fagudvalg for biologisk behandling (eng. *Intervention*) af hhv. dermatologiske, gastroenterologiske og reumatologiske lidelser er angivet, at behandlingsvejledningerne skal indeholde kriterier for initiering og seponering af biologisk behandling.

Udover en systematisk oversigt (eng. *Systematic review*) af alle de publicerede artikler der kunne benyttes til at underbygge de givne spørgsmål, blev de respektive partnere fra industrien bedt om at gøre opmærksom på undersøgelser af netop deres produkt og evt. indlevere data; data skulle være at betragte som *peer reviewed*, således at lødigheden var blevet vurderet efter gældende videnskabelige retningslinjer.

Der blev foretaget en systematisk gennemgang af samtlige randomiserede studier samt data ekstraktion til database udviklet til formålet (Microsoft Excel<sup>®</sup>).

### Datasyntese

For at skabe et generaliseret billede af effekt og bivirkning, for hvert af de eksisterende biologiske lægemidler, blev der foretaget metaanalyse eller tilsvarende transparent præsenteringsform for samtlige studier der kunne besvare et specifikt PICO spørgsmål. De effektmål der blev inkluderet var - bortset fra røntgenændringer ved reumatoid artrit - alle binære (ja/nej), hvilket har en klar fordel, når data efterfølgende skal fortolkes og formidles. Baseret på de tilgængelige data for hvor mange patienter, der responderede (eller havde en bivirkning) på behandling, blev den absolutte gruppeforskel udregnet som forskellen i proportionen der responderer på biologisk hhv. kontrol behandling (eng. *Risk Difference*). Hver af disse følges også af de tilsvarende 95 % sikkerhedsgrænser (eng. *95 % Confidence Intervals*). Ifølge gældende

statistiske konventioner gælder, at hvis 95 % sikkerhedsgrænserne ikke overlapper "nul-linjen", er det pågældende datapunkt at betragte som statistisk signifikant forskelligt fra kontrolgruppen ( $P < 0,05$ ).

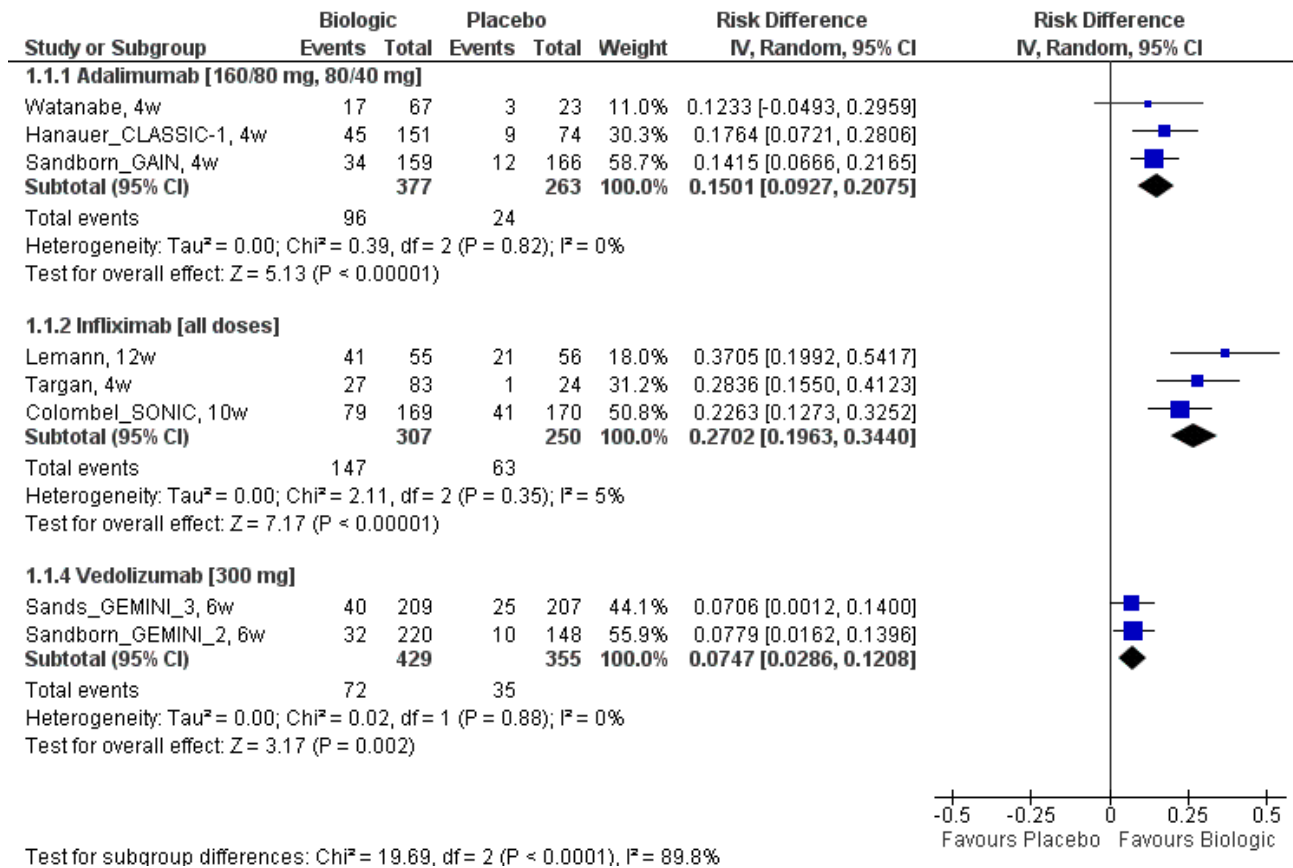
I meta-analyseplottet (kaldet et "forest plot") er der for hvert af de enkelte biologiske lægemidler en enkeltstående metaanalyse kaldet 'Subtotal', hvilket benyttes til at vurdere det enkelte præparats specifikke statistiske forhold. Fortolkningen af den absolutte gruppeforskel er, hvor mange flere der responderer på det gældende præparat, end på den tilsvarende kontrolbehandling; dvs. hvis man har en *Risk Difference* på 0,250 kan man multiplicere dette med 1.000 og udlede kausalt, at 250 ekstra patienter vil have særlig gavn af behandlingen - en behandlingseffekt, der ikke kan opnås på den konventionelle (kontrol) behandling.

En anden måde at benytte *Risk Difference* på vil være at udregne '*Number Needed to Treat*' (NNT), hvilket er et indeks for hvor mange der skal sættes i behandling med det biologiske lægemiddel, før én patient får en klinisk gevinst af interventionen; i det nævnte eksempel ville en NNT være 4 patienter der skal sættes i behandling for, at én har en særlig fordel af det biologiske lægemiddel ( $NNT = 1/0,250 = 4$ ).

Det sidste der uddrages af forest plottet er hvorvidt de forskellige studier er ensartede (homogene); hvis studieresultaterne ikke er ensartede beskrives inkonsistensen ved det såkaldte  $I^2$  index. Et  $I^2$  under 25 % er ikke af betydning;  $I^2$  større 50 % er vanskeligt at fortolke, da metaanalysen ikke umiddelbart er baseret på undersøgelser, der er egnede til at blive slået sammen. I det tilfælde at inkonsistensen var høj, vurderede fagudvalget hvorvidt inkonsistensen ville gøre konklusionen problematisk - forårsaget af enkelte studier med et særpræget resultat. For at implementere dette forhold var metaanalysen baseret på den mest almindelige metode: Overordnet vurderes det at studierne og præparaterne der indgår, er "forskellige", hvorfor det antages at de enkelte studier repræsenterer noget unikt. Metaanalyserne er baseret på en analyse model kaldet 'random effects model'.

## Figures

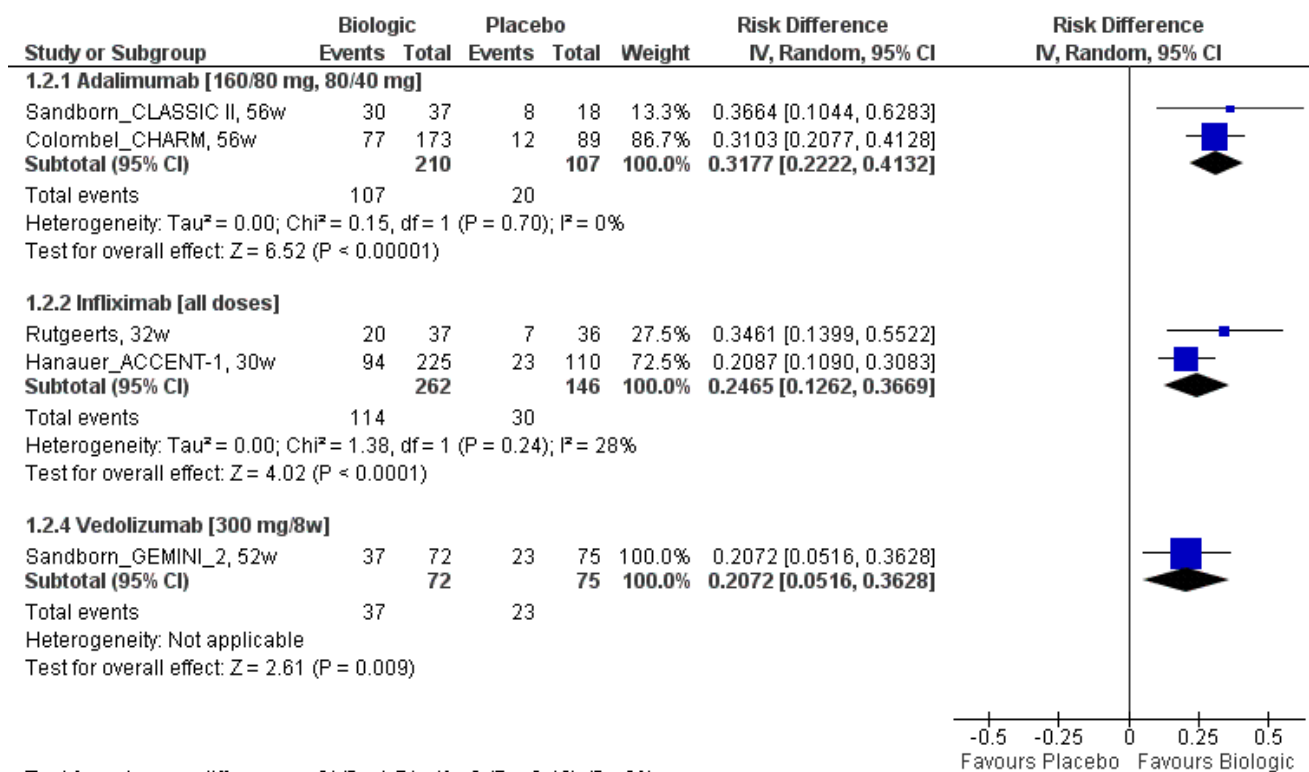
Figure 1 (Analysis 1.1)



Forest plot of comparison: 1 Biologic vs. Placebo RD, outcome: 1.1 Active luminal CD [inducing remission] 4-12 week.

## Figures

Figure 2 (Analysis 1.2)

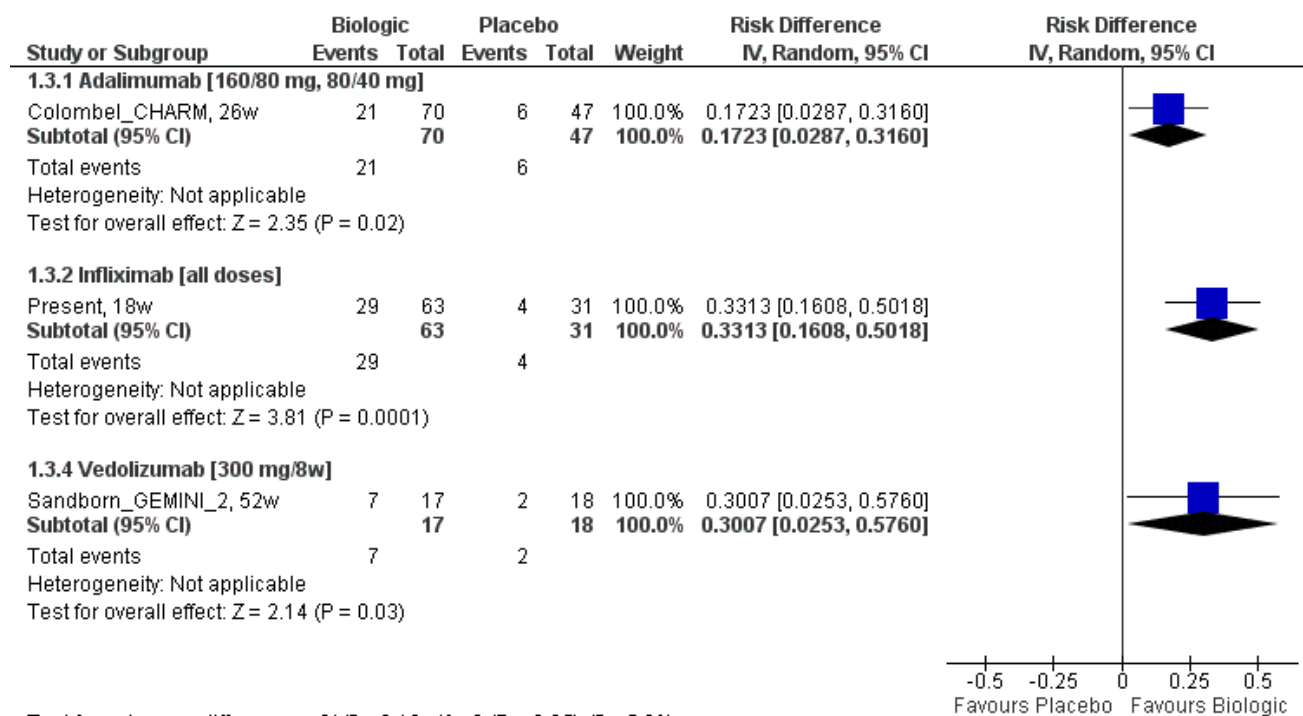


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.71, df = 2 (P = 0.42), I<sup>2</sup> = 0%

Forest plot of comparison: 1 Biologic vs. Placebo RD, outcome: 1.2 Quiescent CD [preventing relapse] 30-56 week.

## Figures

Figure 3 (Analysis 1.3)



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 2.12, df = 2 (P = 0.35), I<sup>2</sup> = 5.8%

Forest plot of comparison: 1 Biologic vs. Placebo RD, outcome: 1.3 Fistulizing CD[ healing of fistulizing] 18-26 week.



## **Bilag 3**

### **Fortolkning af meta-analyser CD**

#### **1#Active luminal CD [inducing remission] 4-12 week**

Både INF, VED og ADA viser signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning er INF signifikant bedre end ADA og VED (moderate quality evidence). Ved en indirekte sammenligning er ADA signifikant bedre end VED (moderate quality evidence).

#### **2#Quiescent CD [preventing relapse] 30-56 week**

Fra CHARM og GEMINI-2 studierne anvendes kun data fra TNF-naive patienter. For ADA studierne anvendes 56 ugers data, dog er 24 data også rapporteret for studiet. For INF er studie varigheden fra 30-32 uger, dog kan 54 ugers data estimeres fra graf for ACCENT-1 studiet.

Både INF, VED og ADA viser signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning er der ikke forskel på INF, VED og ADA (moderate quality evidence).

#### **3#Fistulizing CD [healing of fistulizing] 18-26 week**

To ADA studier er ikke medtaget i analysen pga. kort varighed (4 uger), der er tale om CLASSIC-1 og GAIN. Outcome data for VED er kun angivet ved 52 uger og derfor ikke direkte i henhold til dette PICO spørgsmål, men medtages uden at nedgradere for "indirectness".

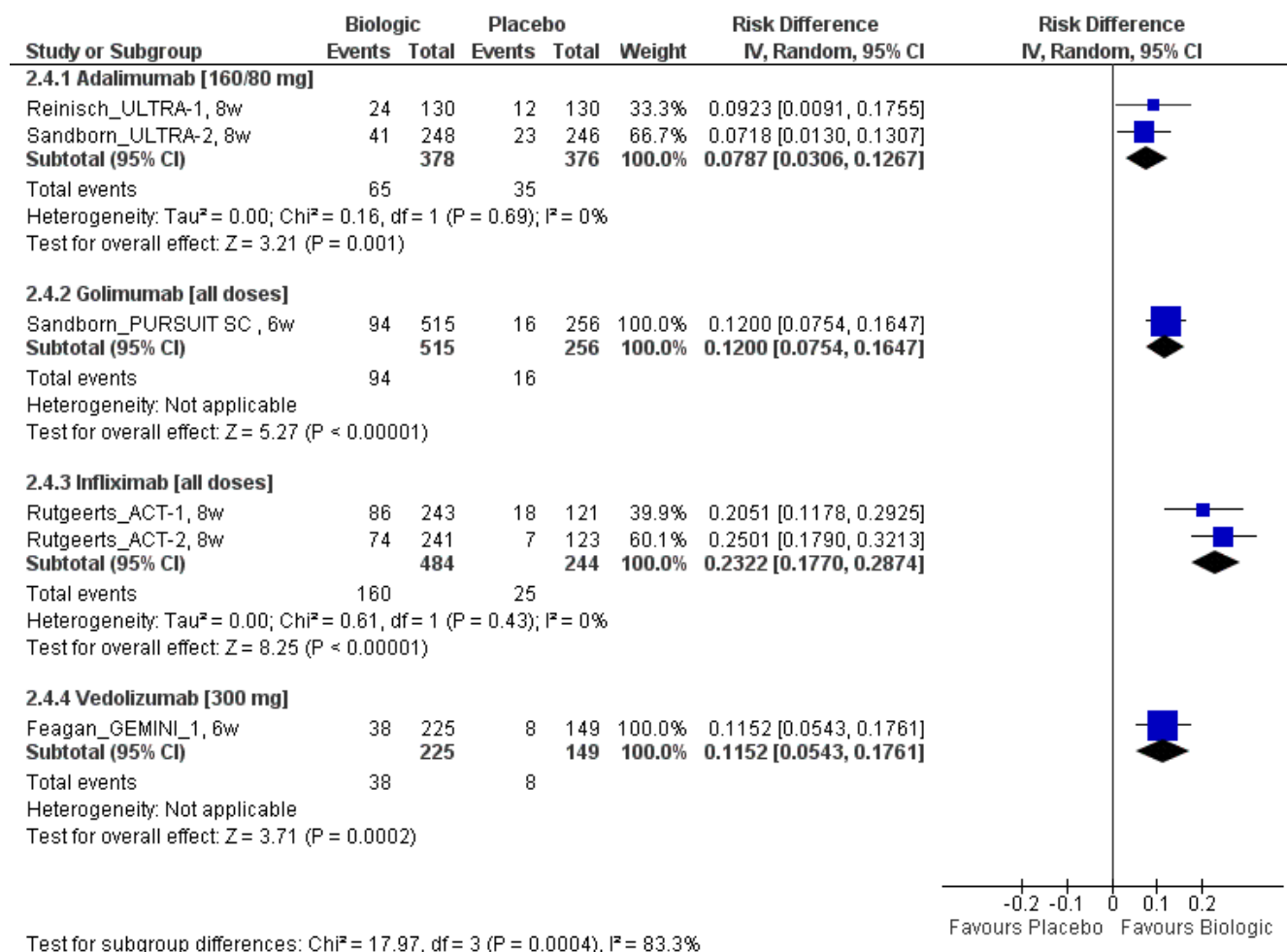
Både INF, VED og ADA viser signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning er der ikke forskel på INF, VED og ADA (moderate quality evidence).

Bilag 4. GRADE evidens profil: Biologic vs. Placebo for Crohn's disease

| Quality assessment   |                   |                         |                          |                         |                        |                      | No of patients  |                | Effect                  |   | Quality   | Importance |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|----------------|-------------------------|---|-----------|------------|
| No of studies  | Design            | Risk of bias            | Inconsistency            | Indirectness            | Imprecision            | Other considerations | Biologic        | Placebo        | Relative (95% CI)       | Absolute                                      |           |            |
| <b>Active luminal CD [inducing remission] 4-12 week - Adalimumab [160/80 mg, 80/40 mg]</b>       |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 3  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 96/377 (25.5%)  | 24/263 (9.1%)  | RR 2.59 (1.7 to 3.94)   | 150 more per 1000 (from 93 more to 208 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active luminal CD [inducing remission] 4-12 week - Infliximab [all doses]</b>                 |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 3  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 147/307 (47.9%) | 63/250 (25.2%) | RR 2.00 (1.58 to 2.53)  | 270 more per 1000 (from 196 more to 344 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active luminal CD [inducing remission] 4-12 week - Vedolizumab [300 mg]</b>                   |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 72/429 (16.8%)  | 35/355 (9.9%)  | RR 1.75 (1.19 to 2.56)  | 75 more per 1000 (from 27 more to 121 more)   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Quiescent CD TNF naïve [preventing relapse] 30-56 week - Adalimumab [160/80 mg, 80/40 mg]</b> |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 107/210 (51%)   | 20/107 (18.7%) | RR 2.45 (1.37 to 4.37)  | 318 more per 1000 (from 222 more to 413 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Quiescent CD TNF naïve [preventing relapse] 30-56 week - Infliximab [all doses]</b>           |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 114/262 (43.5%) | 30/146 (20.5%) | RR 2.15 (1.52 to 3.05)  | 247 more per 1000 (from 126 more to 367 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Quiescent CD TNF naïve [preventing relapse] 30-56 week - Vedolizumab [300 mg/8w]</b>          |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 37/72 (51.4%)   | 23/75 (30.7%)  | RR 1.68 (1.11 to 2.52)  | 207 more per 1000 (from 52 more to 363 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Fistulizing CD[ healing of fistulizing] 18-26 week - Adalimumab [160/80 mg, 80/40 mg]</b>     |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 21/70 (30%)     | 6/47 (12.8%)   | RR 2.35 (1.03 to 5.38)  | 172 more per 1000 (from 29 more to 316 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Fistulizing CD[ healing of fistulizing] 18-26 week - Infliximab [all doses]</b>               |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 29/63 (46%)     | 4/31 (12.9%)   | RR 3.57 (1.38 to 9.25)  | 331 more per 1000 (from 161 more to 502 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Fistulizing CD[ healing of fistulizing] 18-26 week - Vedolizumab [300 mg/8w]</b>              |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                         |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 7/17 (41.2%)    | 2/18 (11.1%)   | RR 3.71 (0.89 to 15.41) | 301 more per 1000 (from 25 more to 576 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |

## Figures

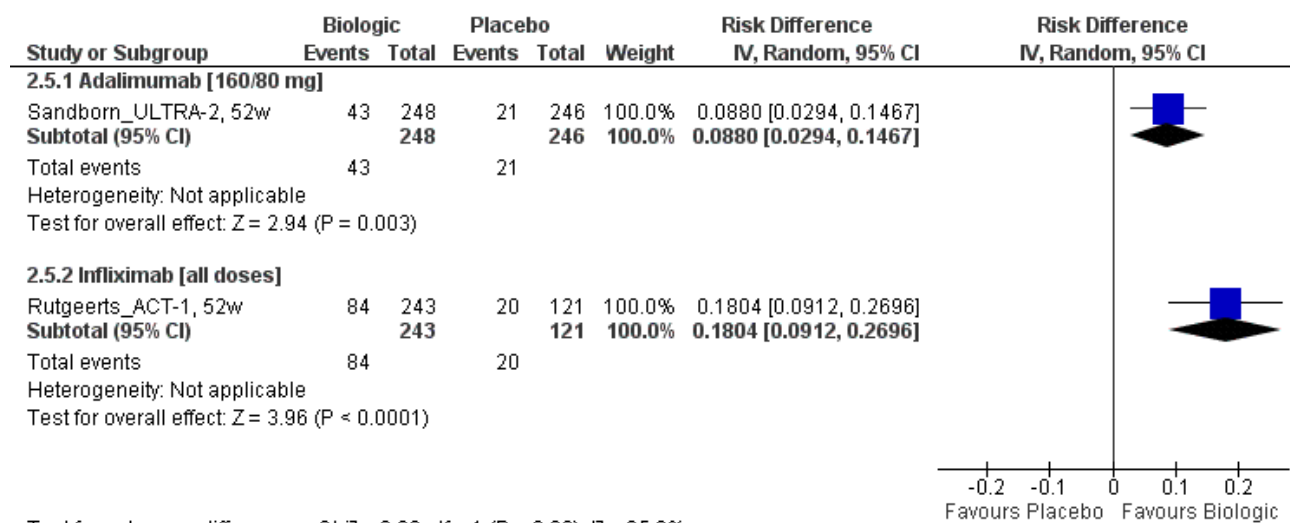
Figure 4 (Analysis 2.4)



Forest plot of comparison: 2 Biologic vs. Placebo UC, outcome: 2.4 Active UC [Clinical Remission] 6-8 week.

## Figures

Figure 5 (Analysis 2.5)

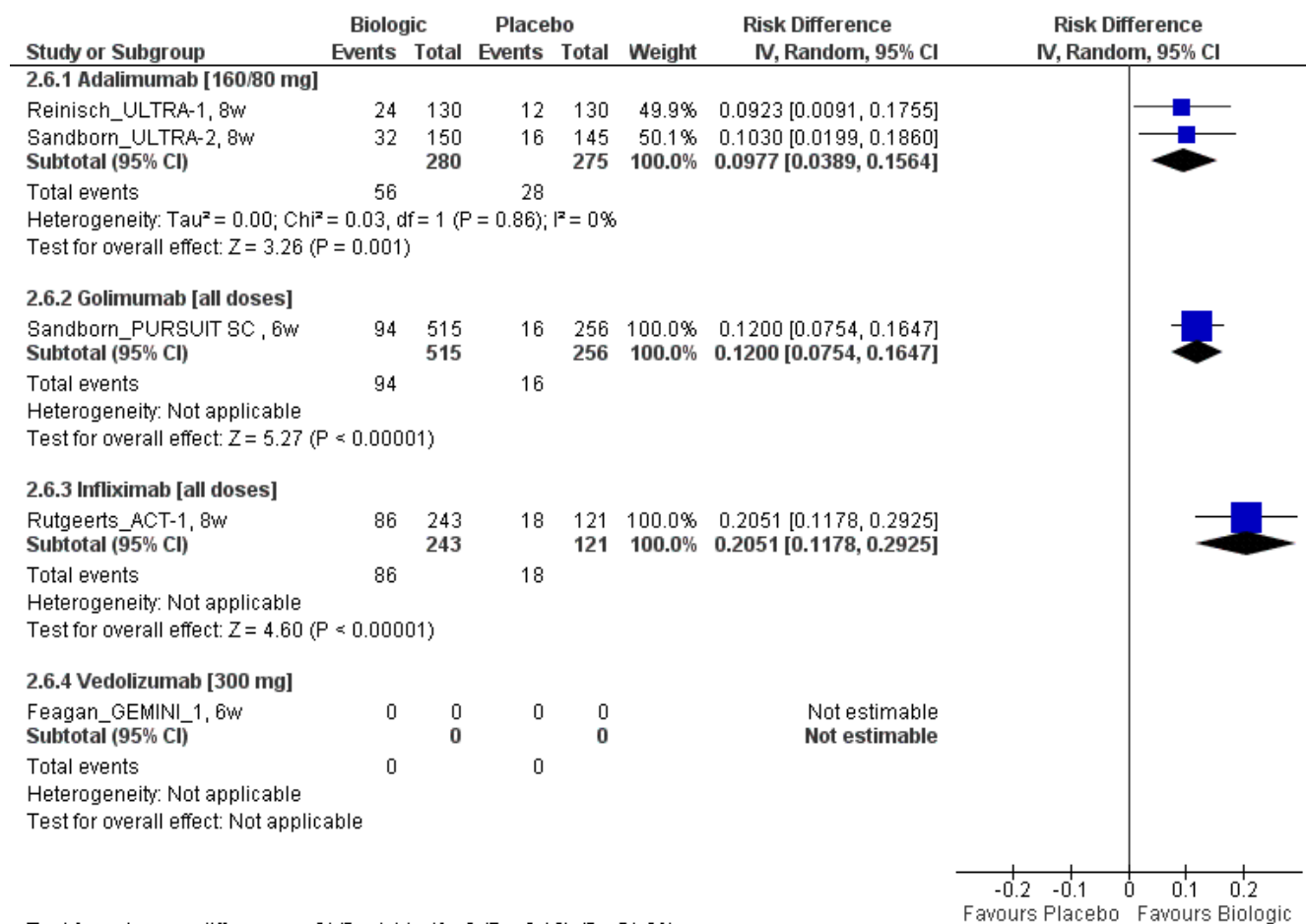


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 2.88, df = 1 (P = 0.09), I<sup>2</sup> = 65.2%

Forest plot of comparison: 2 Biologic vs. Placebo UC, outcome: 2.5 Active UC [Clinical Remission] 52 week.

## Figures

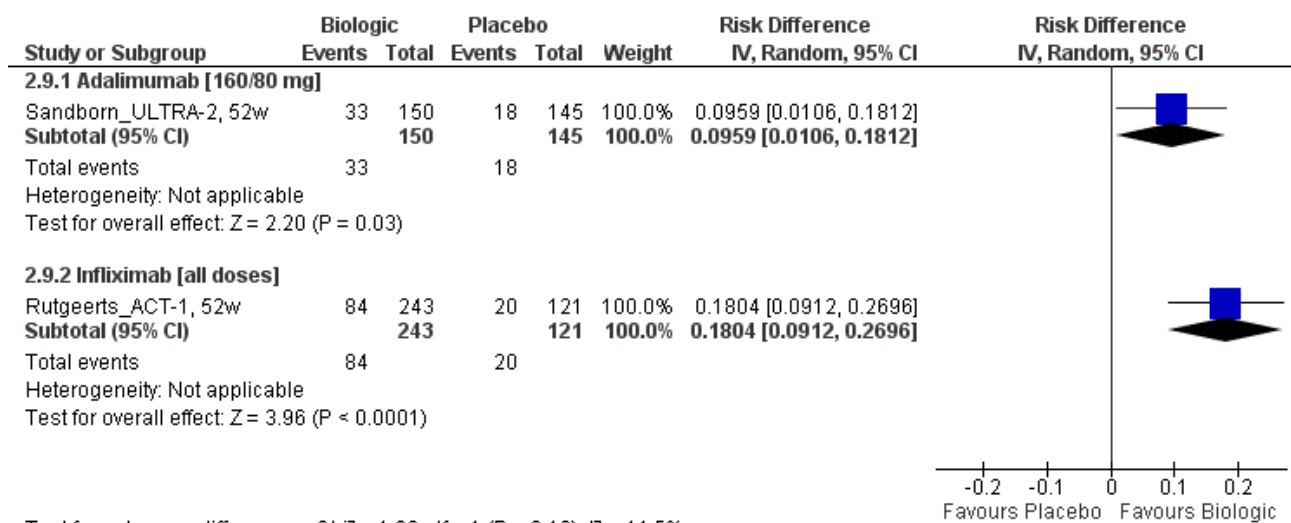
Figure 6 (Analysis 2.6)



Forest plot of comparison: 2 Biologic vs. Placebo UC, outcome: 2.6 Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 6-8 week.

## Figures

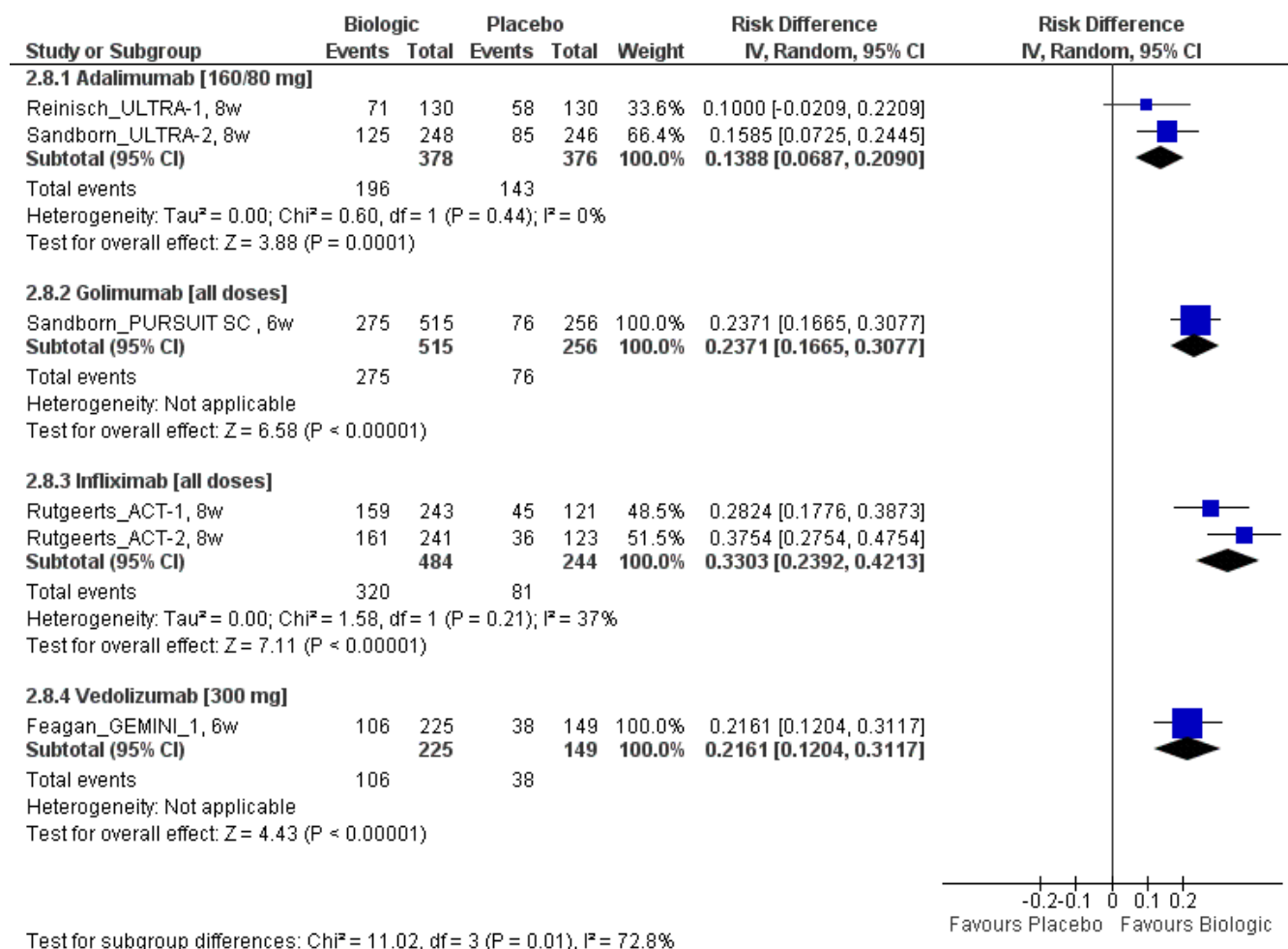
Figure 9 (Analysis 2.9)



Forest plot of comparison: 2 Biologic vs. Placebo UC, outcome: 2.9 Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 52 week.

## Figures

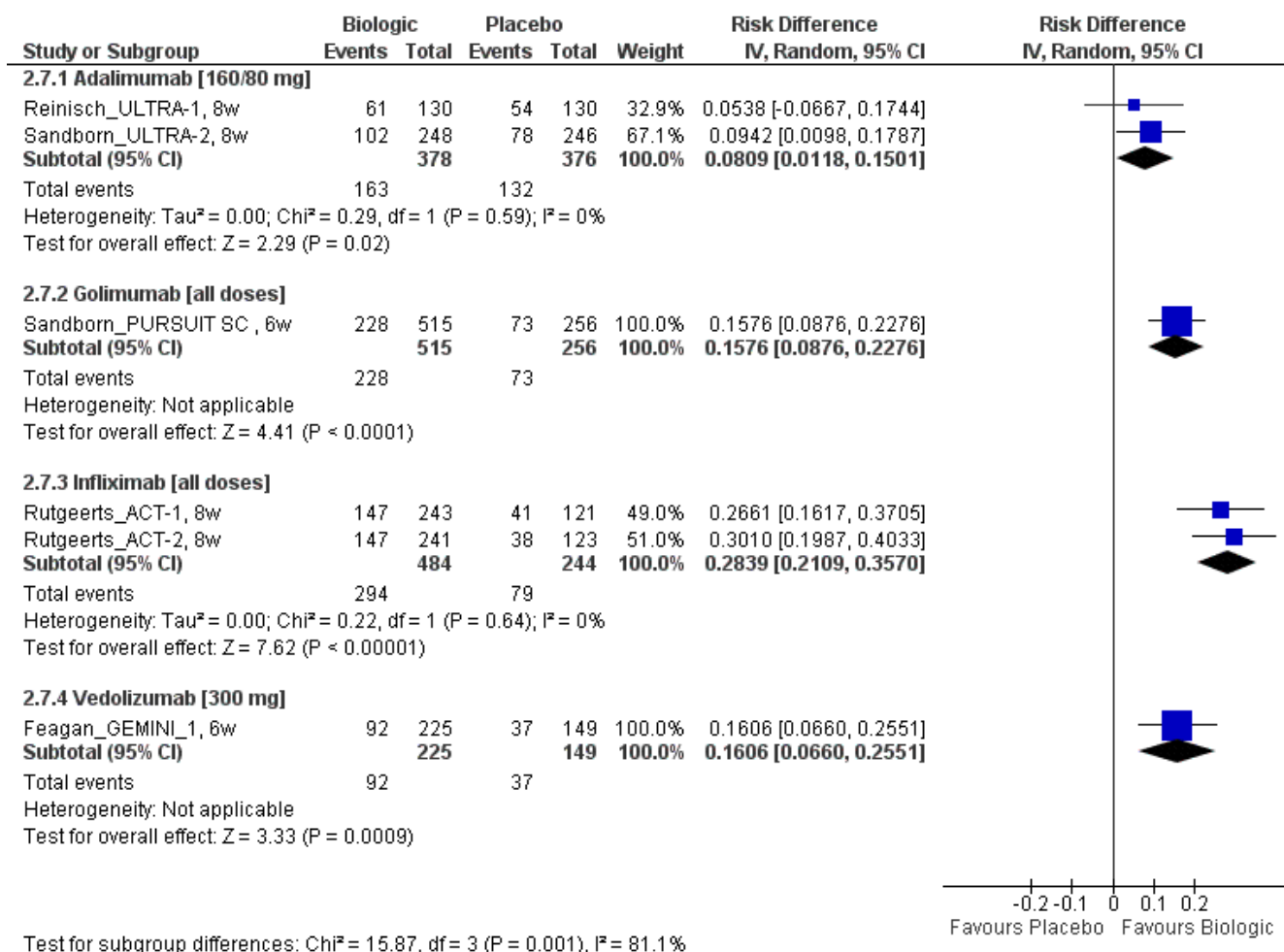
Figure 7 (Analysis 2.8)



Forest plot of comparison: 2 Biologic vs. Placebo UC, outcome: 2.8 Active UC [Clinical Respons] 6-8 week.

## Figures

Figure 8 (Analysis 2.7)



Forest plot of comparison: 2 Biologic vs. Placebo UC, outcome: 2.7 Active UC [Endo.healing] 6-8 week.



## Bilag 6

### Fortolkning af meta-analyser UC

#### **1#Active UC [Clinical Remission] 6-8 week**

Både INF, GOL, VED og ADA viste signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var INF signifikant bedre end ADA, GOL og VED (moderate quality evidence [nedgraderet pga. indirectness]). Der blev ikke fundet forskel mellem ADA, GOL og VED (moderate quality evidence [nedgraderet pga. indirectness]).

#### **2#Active UC [Clinical Remission] 52 week**

Både INF og ADA viste signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var der ikke forskel på INF og ADA (moderate quality evidence). Der blev ikke fundet brugbare langtidsdata for GOL og VED grundet forskel i studie design.

#### **3#Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 6-8 week**

Både INF, GOL og ADA viste signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var INF signifikant bedre end ADA (moderate quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var der ikke forskel mellem GOL og INF (moderate quality evidence). Der blev ikke fundet forskel på GOL og ADA (moderate quality evidence). Der blev ikke fundet brugbare data for VED.

#### **4#Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 52 week**

Både INF og ADA viser signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var der ikke forskel på INF og ADA (moderate quality evidence). Der blev ikke fundet brugbare langtidsdata for GOL og VED grundet forskel i studie design.

#### **5#Active UC [Clinical Respons] 6-8 week**

Både INF, GOL, VED og ADA viser signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var INF signifikant bedre end ADA (moderate quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var GOL signifikant bedre end ADA (moderate quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var der ikke forskel mellem GOL og INF (moderate quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var der ikke forskel mellem VED og INF (moderate quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var der ikke forskel mellem VED og GOL (moderate quality evidence).

#### **6#Active UC [Endo.healing] 6-8 week**

Både INF, GOL, VED og ADA viste signifikant effekt i forhold til placebo (high quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var INF signifikant bedre end ADA, GOL og VED (moderate quality evidence). Ved en indirekte sammenligning var der ikke forskel mellem GOL, VED og ADA (moderate quality evidence).

Bilag 7. GRADE evidens profil: Biologic vs. Placebo be used for Ulcerative colitis

| Quality assessment   |                   |                         |                          |                         |                        |                      | No of patients  |                | Effect                 |   | Quality   | Importance |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|----------------|------------------------|---|-----------|------------|
| No of studies  | Design            | Risk of bias            | Inconsistency            | Indirectness            | Imprecision            | Other considerations | Biologic        | Placebo        | Relative (95% CI)      | Absolute                                      |           |            |
| <b>Active UC [Clinical Remission] 6-8 week - Adalimumab [160/80 mg]</b>                        |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 65/378 (17.2%)  | 35/376 (9.3%)  | RR 1.85 (1.26 to 2.72) | 79 more per 1000 (from 31 more to 127 more)   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Remission] 6-8 week - Golimumab [all doses]</b>                         |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 94/515 (18.3%)  | 16/256 (6.3%)  | RR 2.92 (1.76 to 4.86) | 120 more per 1000 (from 75 more to 165 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Remission] 6-8 week - Infliximab [all doses]</b>                        |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 160/484 (33.1%) | 25/244 (10.2%) | RR 3.39 (1.53 to 7.52) | 232 more per 1000 (from 177 more to 287 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Remission] 6-8 week - Vedolizumab [300 mg]</b>                          |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 38/225 (16.9%)  | 8/149 (5.4%)   | RR 3.15 (1.51 to 6.55) | 115 more per 1000 (from 54 more to 176 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Remission] 52 week - Adalimumab [160/80 mg]</b>                         |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 43/248 (17.3%)  | 21/246 (8.5%)  | RR 2.03 (1.24 to 3.32) | 88 more per 1000 (from 29 more to 147 more)   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Remission] 52 week - Infliximab [all doses]</b>                         |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 84/243 (34.6%)  | 20/121 (16.5%) | RR 2.09 (1.35 to 3.23) | 180 more per 1000 (from 91 more to 270 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 6-8 week - Adalimumab [160/80 mg]</b>              |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 56/280 (20%)    | 28/275 (10.2%) | RR 1.96 (1.29 to 2.99) | 98 more per 1000 (from 39 more to 156 more)   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 6-8 week - Golimumab [all doses]</b>               |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 94/515 (18.3%)  | 16/256 (6.3%)  | RR 2.92 (1.76 to 4.86) | 120 more per 1000 (from 75 more to 165 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 6-8 week - Infliximab [all doses]</b>              |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 86/243 (35.4%)  | 18/121 (14.9%) | RR 2.38 (1.5 to 3.76)  | 205 more per 1000 (from 118 more to 293 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 6-8 week - Vedolizumab [300 mg] - not reported</b> |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                |                        |   |           |            |
| 1  | -                 | -                       | -                        | -                       | -                      | none                 | -               | -              | -                      | -   |           | IMPORTANT  |

| Quality assessment   |                   |                         |                          |                         |                        |                      | No of patients  |                 | Effect                 |   | Quality   | Importance |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|---|-----------|------------|
| No of studies  | Design            | Risk of bias            | Inconsistency            | Indirectness            | Imprecision            | Other considerations | Biologic        | Placebo         | Relative (95% CI)      | Absolute                                      |           |            |
| <b>Active UC [Endo.healing] 6-8 week - Adalimumab [160/80 mg]</b>                |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 163/378 (43.1%) | 132/376 (35.1%) | RR 1.22 (1.02 to 1.46) | 81 more per 1000 (from 12 more to 150 more)   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Endo.healing] 6-8 week - Golimumab [all doses]</b>                 |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 228/515 (44.3%) | 73/256 (28.5%)  | RR 1.55 (1.25 to 1.93) | 158 more per 1000 (from 88 more to 228 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Endo.healing] 6-8 week - Infliximab [all doses]</b>                |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 294/484 (60.7%) | 79/244 (32.4%)  | RR 1.87 (1.54 to 2.28) | 284 more per 1000 (from 211 more to 357 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Endo.healing] 6-8 week - Vedolizumab [300 mg]</b>                  |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 92/225 (40.9%)  | 37/149 (24.8%)  | RR 1.65 (1.2 to 2.27)  | 161 more per 1000 (from 66 more to 255 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Respons] 6-8 week - Adalimumab [160/80 mg]</b>            |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 196/378 (51.9%) | 143/376 (38%)   | RR 1.35 (1.14 to 1.6)  | 139 more per 1000 (from 69 more to 209 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Respons] 6-8 week - Golimumab [all doses]</b>             |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 275/515 (53.4%) | 76/256 (29.7%)  | RR 1.8 (1.47 to 2.21)  | 237 more per 1000 (from 167 more to 308 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Respons] 6-8 week - Infliximab [all doses]</b>            |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 2  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 320/484 (66.1%) | 81/244 (33.2%)  | RR 1.98 (1.54 to 2.56) | 330 more per 1000 (from 239 more to 421 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC [Clinical Respons] 6-8 week - Vedolizumab [300 mg]</b>              |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 106/225 (47.1%) | 38/149 (25.5%)  | RR 1.85 (1.36 to 2.51) | 216 more per 1000 (from 120 more to 312 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 52 week - Adalimumab [160/80 mg]</b> |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 33/150 (22%)    | 18/145 (12.4%)  | RR 1.77 (1.05 to 3.00) | 96 more per 1000 (from 11 more to 181 more)   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |
| <b>Active UC TNF naïve [Clinical Remission] 52 week - Infliximab [all doses]</b> |                   |                         |                          |                         |                        |                      |                 |                 |                        |   |           |            |
| 1  | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 84/243 (34.6%)  | 20/121 (16.5%)  | RR 2.09 (1.35 to 3.23) | 180 more per 1000 (from 91 more to 267 more)  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | IMPORTANT  |

## **Bilag 8**

### **Rapport vedrørende vedolizumab**

#### **Litteratursøgning samt udvælgelse af egnede studier**

*vedolizumab (former versions: MLN0002, MLN02, LDP-02)*

#### **Pubmed søgning 11/6 2014**

Søgestrategi: (vedolizumab OR MLN\*0002 OR MLN\*02 OR LDP\*02) [all fields]

Antal hits: 78

Udvalgt 6 RCT studier, hvoraf 3 ikke har anvendt godkendt dosis regime og derfor blev ekskluderet:

1:

Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin.  
Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK.  
N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2499-507.

2:

Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin.  
Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Cohen A, Bitton A, Baker J, Dubé R, Landau SB, Vandervoort MK, Parikh A.  
Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec;6(12):1370-7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.007. Epub 2008 Oct 1. Erratum in: Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Apr;7(4):494.

3:

Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study.  
Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, Ponich T, Fox I, Feagan BG.  
Inflamm Bowel Dis. 2012 Aug;18(8):1470-9. doi: 10.1002/ibd.21896. Epub 2011 Dec 6.

De øvrige 3 studier blev fundet egnede: GEMINI-1-3.

#### **Clinicaltrials.gov søgning 11/6 2014**

Søgestrategi: Interventions: vedolizumab OR MLN\*0002 OR MLN\*02 OR LDP\*02

Antal hits: 10 (7 studier afsluttet d.d.)

Egnede RCTer:

NCT01224171 (GEMINI III) CD, induction [PMID 24859203]  
NCT00783718 (GEMINI I) UC, induction and maintenance [PMID 23964932]  
NCT00783692 (GEMINI II) CD, induction and maintenance [PMID 23964933]

2 studier (NCT01177228 [PMID:22147460/23591599 og NCT00655135 [PMID 18829392]) anvende ikke et godkendt dosis regime og er derfor ikke inkluderet.

## Uploaded RCTer på Sharefiles:

6 studier, hvoraf 3 kan inkluderes og 3 bør ekskluderes grundet forkort dosisregime.

## Sammenfatning af litteratur søgning.

Egnede RCTer:

NCT00783718 (GEMINI I) UC, induction and maintenance [PMID 23964932]

NCT00783692 (GEMINI II) CD, induction and maintenance [PMID 23964933]

NCT01224171 (GEMINI III) CD, induction [PMID 24859203]

Ovenstående tre studier blev identificeret i både Pubmed, Clinicaltrials.gov samt på Sharefiles.

## Kommentarer til egnede studier:

### GEMINI I:

Patienterne randomiseres til aktiv behandling eller placebo i 6 uger. Herefter randomiseres patienterne som fik respons på aktiv behandling (+ en kohorte af patienter som fik open-label aktiv behandling i 6 uger og som havde response ved uge 6) til enten at fortsætte aktiv behandling (300mg/4uge eller 300/8uge) eller placebo til uge 52. De oprindelige placebo patienter fortsætter placebo behandling i 52 uger. Dette studie design er til dels sammenligneligt med golimumab studiet, men adskiller sig fra infliximab's ACT-1 og adalimumab's Ultra-2 studier og det er derfor ikke direkte muligt at sammenligne 1års data for de to nye stoffer med infliximab og adalimumab. Det kunne overvejes at inddrage et nyt outcome så som preventing relaps for UC, som vil kunne imødekomme dette studie design. Umiddelbart vil det kun være muligt at sammenligne vedolizumab og golimumab.

Outcome data for de TNF-naive patienter ikke direkte rapporteret i GEMINI I studiet. Dog kan man tilnærmelsesvis estimere "clinical response", men ikke "remission".

Det kunne overvejes at inddrage en analyse hvor der kun ses på TNF-failure patienter.

Der er kun inddraget data fra 300mg/8uge for vedligeholdelses delen af studiet.

### GEMINI II:

Samme design som GEMINI I. Dette design er sammenligneligt med studierne for de øvrige stoffer eftersom disse også randomiserer patienter med respons på aktiv behandling, til enten at fortsætte eller stoppe (placebo) behandlingen. Mht. "preventing relaps", hvor vi kun ser på TNF-naive patienter er dette outcome evalueret ved kun at inkludere patienter som ikke er TNF-failure, men kan godt være blevet behandlet med TNF tidligere dog uden at have haft en failure. I tabel 1 er det angivet at det kun er meget få TNF erfarne som ikke også er failure.

Det kunne overvejes at inddrage en analyse hvor der kun ses på TNF-failure patienter.

Der er kun inddraget data fra 300mg/8uge for vedligeholdelses delen af studiet.

### GEMINI III

10 ugers parallelt studie, hvor kun data efter 6 uger er medtaget. Grunden til dette er for at have samme varighed som GEMINI-2 studiet. Dog tyder det på at der er højere effekt (inducing remission) ved uge 10 end ved uge 6.

## Udarbejdelse af meta-analyser

Data fra de tre GEMINI studier er ekstraheret og verificeret af Jens Kjeldsen og efterfølgende indført i de oprindelige 9 forest plots for CD og UC. Forest plot: CD 1-3, UC 1-6 findes som bilag til denne rapport.

**Udarbejdelse af GRADE evidens profiler:**

GRADE evidens profilerne er udvidet med vedolizumab estimerne fra ovenstående meta-analyser. Der blev ikke umiddelbart fundet grund til at nedgradere kvaliteten af evidens. Den endelige GRADE vurdering vil finde sted på fagudvalgsmødet, hvor der skal opnås konsensus. Findes som bilag.

**Fortolkning af meta-analyser (inkl. kvaliteten af evidens)**

Se bilag:

Fortolkning af meta-analyser UC juni 2014

Fortolkning af meta-analyser CD juni 2014

**Afsluttende bemærkninger**

Dette område har udviklet sig betydeligt siden 1. vurdering (version 1.0). Flere lægemidler har fået indikationen (også ikke TNF'er), ændring i hvordan studier designs og fokus på TNF-failure bør imødekommes. Derudover bør det forsøges at inddrage sammenligning af relevante bivirkninger ved hjælp af meta-analyser. Der bliver ikke stillet et eneste PICO spørgsmål omkring bivirkninger ved brug af disse præparater i forhold til hinanden.