

Medicinrådets gennemgang af
terapiområdet **kronisk leddegigt**
- valg af biologiske og targeterede syntetiske
lægemidler

Medicinrådets anbefaling vedr. valg af biologiske/targeterede syntetiske lægemidler til reumatoid arthritis

Kriterier for igangsættelse er beskrevet i afsnit 6.3, men overordnet skal patienterne have:

- aktuel og vedvarende (> 3 måneder) sygdomsaktivitet
- ekspertvurderet inflammatorisk sygdom
- behandlingssvigt med konventionelle syntetiske sygdomsmodificerende lægemidler (csDMARDs) herunder kombination med flere csDMARDs
- afprøvet temporær behandling med glukokortikoid systemisk eller som intraartikulær injektion.

Fagudvalget vurderer, at der for nedenstående lægemidler ikke er klinisk betydende forskelle på de lægemidler, der er angivet under ”anvend som 1. valg”. Derimod vurderer fagudvalget, at lægemidler angivet under ”overvej” og ”anvend ikke rutinemæssigt” ikke kan betragtes som ligestillede sammenlignet med lægemidler angivet under ”anvend som 1. valg”. For de konkrete begrundelser henvises til afsnit 4.1.3, 4.2.3, 4.3.3 og 4.4.3.

Patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARD	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept s.c./i.v. • Adalimumab • Baricitinib • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab 4,5 mg/kg/8. Uge • Sarilumab • Tocilizumab s.c./i.v. • Tofacitinib
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra • Infliximab 3 mg/kg hver 8. uge • Infliximab 6 mg/kg hver 8. uge

Patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs	
Anvend som 1. valg*	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept s.c./i.v. • Adalimumab • Baricitinib • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab 4,5 mg/kg/8. uge • Rituximab • Sarilumab • Tocilizumab s.c./i.v. • Tofacitinib
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra • Infliximab 3 mg/kg hver 8. uge • Infliximab 6 mg/kg hver 8. uge

* Der er ikke defineret efterlevelseshøjde, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunde til skiftet. For disse henvises til afsnit 6.8. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning, infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end 1. valget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises til afsnit 6.2.

Patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARD	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	<ul style="list-style-type: none">• Baricitinib• Etanercept• Sarilumab• Tocilizumab• Tofacitinib
Overvej	<ul style="list-style-type: none">• Adalimumab• Certolizumab
Anvend ikke rutinemæssigt	

Patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs	
Anvend som 1. valg	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib • Etanercept • Sarilumab • Tocilizumab • Tofacitinib
Overvej	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab
Anvend ikke rutinemæssigt	

* Der er ikke defineret efterlevelseshøjde, da der for en del af patienterne gælder særlige overvejelser, der er afhængige af grunde til skiftet. For disse henvises til afsnit 6.8. Desuden vurderes der for en del af populationen at være individuelle forhold (f.eks. malignitet, graviditet og amning, infektionsrisiko), som kan gøre valg af et andet lægemiddel end 1.valget mere hensigtsmæssigt. For disse henvises til afsnit 6.2.

Fra evidens til anbefaling

For lægemidler til behandling af kronisk leddegigtpatienter der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARD, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARD (klinisk spørgsmål 1).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget finder, der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, baricitinib, sarilumab og tofacitinib på baggrund af analyserne af sygdomsmodificerende effekt og bivirkninger. Samlet vurderer fagudvalget desuden, at anakinra har dårligere sygdomsmodificerende effekt end de øvrige lægemidler, hvorfor det ikke bør anvendes rutinemæssigt.
Andre overvejelser for valg af lægemidler	Fagudvalget vurderer, at infliximab, som tidligere har været anbefalet i doseringen 6 mg/kg hver 8. uge, fremover anbefales i doseringen 4,5 mg/kg hver 8 uge. Den hidtil anbefalede og regulatorisk godkendte posologi på 6 mg/kg hver 8. uge afviger fra vanlig praksis. Baseret på erfaringer og netværk er den typisk anvendte dosering i Danmark 4,5 mg/kg hver 8. uge. Denne praksis har fagudvalget forsøgt at få objektivt dokumenteret gennem analyser af DANBIO-data. Det har imidlertid af tekniske og ressourcemæssige årsager ikke vist sig gennemførligt inden for rammerne af fagudvalgets virke. Et dansk studie fra 2009 indikerer, at klinisk praksis i 2009 var at give doser på mellem 3,14 og 4,62 mg/kg, og det er fagudvalgets vurdering, at dette stadig er praksis i dag. Det er fagudvalgets holdning, at en behandlingsvejledning, som ikke aktivt forholder sig til en etableret klinisk praksis, ikke er retvisende.
Patientværdier og præferencer	Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformerede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.
Evidensens kvalitet	Størstedelen af evidensen baserer sig på studier, der sammenligner lægemidlerne med placebo i kombination med csDMARD. Derfor er sammenlignende effektestimater ikke umiddelbart tilgængelige. Evidensens kvalitet er vurderet for de få direkte sammenligninger, der er tilgængelige (moderat til meget lav evidenskvalitet), og på de formelle indirekte sammenligninger, der er udført som supplement til den øvrige evidens (lav til meget lav evidenskvalitet). Derudover er evidensens kvalitet ikke vurderet systematisk.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.

For lægemidler til behandling af kronisk leddegigtpatienter som skal skifte behandling fra et b/tsDMARD, og som tolererer kombinationsbehandling med csDMARDs (klinisk spørgsmål 2).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget finder, der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, baricitinib, rituximab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, sarilumab, tocilizumab og tofacitinib på baggrund af analyserne af sygdomsmodificerende effekt og bivirkninger. Samlet vurderer fagudvalget desuden, at anakinra har dårligere sygdomsmodificerende effekt end de øvrige lægemidler, hvorfor det ikke bør anvendes rutinemæssigt.</p>
Andre overvejelser for valg af lægemidler	<p>Hvad angår lægemidler, der ikke er evidens for i forhold til denne population (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, baricitinib og tofacitinib), vurderer fagudvalget, at der kan ekstrapoleres på baggrund af evidensen vedrørende bionave patienter i kombinationsbehandling (klinisk spørgsmål 1). Fagudvalget vurderer, at infliximab, som tidligere har været anbefalet i doseringen 6 mg/kg hver 8. uge, fremover anbefales i doseringen 4,5 mg/kg hver 8 uge, med samme begrundelse som ovenfor.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformerede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensen baserer sig udelukkende på studier, der sammenligner lægemidlerne med placebo i kombination med csDMARD. Derfor er sammenlignende effektestimater ikke tilgængelige. Evidensens kvalitet er vurderet for de formelle indirekte sammenligninger, der er udført som supplement til den øvrige evidens (lav til meget lav evidenskvalitet). Derudover er evidensens kvalitet ikke vurderet systematisk.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.</p>

For lægemidler der gives til patienter med kronisk leddegigt, der ikke tidligere er behandlet med b/tsDMARDs, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARD (klinisk spørgsmål 3).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>På grund af den sparsomme evidens for anvendelsen af lægemidler i monoterapi, baserer fagudvalget differentieringen mellem lægemidlerne på klinisk erfaring og studier, der ikke indgår i analyserne (på grund af eksklusionskriterierne). Fagudvalget vurderer, at etanercept, tocilizumab, baricitinib, sarilumab og tofacitinib skal anvendes i 1. linje. Denne vurdering er baseret på klinisk erfaring med etanercept og bedre sygdomsmodificerende effekter end adalimumab og certolizumab i direkte og indirekte sammenligninger for baricitinib, sarilumab, tocilizumab og tofacitinib.</p>
Andre overvejelser for valg af lægemidler	
Patientværdier og præferencer	<p>Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformerede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Der indgår to studier, der sammenligner lægemidlerne med placebo, og to studier med direkte sammenligninger. Evidensens kvalitet er vurderet på de direkte sammenligninger, der er tilgængelige (moderat til lav evidenskvalitet). Derudover er evidensens kvalitet ikke vurderet systematisk.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgro og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.</p>

For lægemidler der gives til patienter med kronisk leddegigt, som skal skifte behandling fra et b/tsDMARDs, og som ikke tolererer kombinationsbehandling med csDMARD (klinisk spørgsmål 4).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Der blev ikke fundet evidens til besvarelse af dette spørgsmål. Fagudvalget baserer for denne patientgruppe udelukkende differentieringen mellem lægemidlerne på besvarelsen af klinisk spørgsmål 3. Fagudvalget vurderer, på den baggrund, at etanercept, tocilizumab, baricitinib, sarilumab og tofacitinib skal anvendes i 1. linje, mens adalimumab og certolizumab anbefales i efterfølgende linjer, med samme begrundelse som i klinisk spørgsmål 3.
Andre overvejelser for valg af lægemidler	
Patientværdier og præferencer	Der er udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer og udført to fokusgruppeinterviews med patienter identificeret gennem Gigtforeningen. Fagudvalget vurderer, at arbejdet med patientværdier og præferencer ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.
Evidensens kvalitet	Der blev ikke fundet studier til besvarelse af dette spørgsmål, hvorfor evidensens kvalitet ikke er vurderet.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbruget bliver vurderet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.

Proces

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger:

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger til specifikke terapiområder angående valg mellem lægemidler til regionerne. Vejledningerne skal danne grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Baggrunden for en behandlingsvejledning er en systematisk gennemgang af videnskabelig litteratur samt en klinisk vurdering af lægemidlerne. Denne udarbejdes af det relevante fagudvalg og Medicinrådets sekretariat og offentliggøres som Medicinrådets gennemgang af terapiområdet kronisk leddegigt.

Hvis et eller flere lægemidler ligestilles i behandlingsvejledningen, udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

For en kort version, se Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk leddegigt.

Udarbejdet af	Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme (se bilag 1 for fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe)
Godkendt	13. september 2018
Offentliggjort	13. september 2018
Dokumentnummer	25918
Version	1.0
Indstilling godkendt af Medicinrådet	16.08.2017
Projektprotokol godkendt af Medicinrådet	21.02.2018

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. september 2018	–

Indhold

1	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning for kronisk leddegigt.....	15
2	Baggrund	15
2.1	Behandling af RA	15
3	Metode.....	18
3.1	Kliniske spørgsmål	18
3.1.1	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?	19
3.1.2	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?.....	19
3.1.3	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?.....	20
3.1.4	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARDs?.....	21
3.2	Valg af effektmål.....	22
3.3	Litteratursøgning	22
3.4	Dataekstraktion.....	23
3.5	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	23
3.6	Øvrige forhold	23
4	Resultater.....	24
4.1	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?.....	24
4.1.1	Udvælgelse af litteratur	24
4.1.2	Studie- og populationskarakteristika	25
4.1.3	Resultater pr. effektmål	25
4.2	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?.....	44
4.2.1	Udvælgelse af litteratur	44
4.2.2	Studie- og populationskarakteristika	44
4.2.3	Resultater pr. effektmål	44
4.3	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?.....	52
4.3.1	Udvælgelse af litteratur	52
4.3.2	Studie- og populationskarakteristika	52

4.3.3	Resultater pr. effektmål	52
4.4	Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?.....	58
4.4.1	Udvælgelse af litteratur	58
4.4.2	Studie- og populationskarakteristika	58
4.4.3	Resultater per effektmål.....	58
5	Evidensens kvalitet	58
6	Øvrige forhold	59
6.1	Patientværdier og præferencer	60
6.2	Særlige patientpopulationer	61
6.3	Kriterier for igangsætning af behandling.....	63
6.4	Behandlingsmål	63
6.5	Screening og sikkerhed.....	64
6.6	Monitorering af effekt og bivirkninger.....	64
6.7	Dosisreduktion og seponering af behandling ved remission	64
6.8	Kriterier for skift af behandling og valg af lægemiddel	65
7	Klinisk sammenligningsgrundlag	66
8	Forkortelser.....	70
9	Referencer.....	72
10	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	79
11	Bilag 2: Søgning i MEDLINE – kliniske spørgsmål	80
11.1	Søgning i CENTRAL	80
11.2	Søgning i MEDLINE via Ovid	82
11.3	Søgning i EMBASE via Ovid.....	83
12	Bilag 3: PRISMA-flowdiagram for primærartikler	86
13	Bilag 4: Inkluderede artikler.....	87
14	Bilag 5: Ekskluderede artikler	92
15	Bilag 6: Søgning til identifikation af primær- og sekundærstudier vedr. patientværdier og præferencer	105
15.1	Søgning for systematiske reviews	105
15.2	Eksempel på søgning i MEDLINE.....	106
16	Bilag 7: PRISMA-flowdiagram for primærartikler for primær- og sekundærstudier vedr. patientværdier og præferencer	108
17	Bilag 8: Studiekarakteristika og baselinekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.....	109
18	Bilag 9: Studiekarakteristika og baselinekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.....	112

19	Bilag 10: Studiekarakteristika og baselinekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3.....	113
20	Bilag 11: Risk of bias, inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1	114
21	Bilag 12: Risk of bias, inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2	116
22	Bilag 13: Risk of bias, inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3	117
23	Bilag 14: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 1, direkte sammenligninger.....	118
24	Bilag 15: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 1, indirekte sammenligninger.....	128
25	Bilag 16: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 2, indirekte sammenligninger.....	134
26	Bilag 17: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 3, direkte sammenligninger.....	135

1 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning for kronisk leddegigt

Medicinrådet ønsker i denne fælles regionale behandlingsvejledning for kronisk leddegigt (reumatoid arthritis, RA) at redegøre for evidensen for de kliniske effekter og angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder at redegøre for om der er klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

2 Baggrund

RA er en systemisk og progredierende sygdom [1], der er karakteriseret ved inflammation i led og lednære strukturer og kan medføre leddestruktion. Sygdommen er karakteriseret ved ledsmerter medfører nedsat funktionsevne, og en betydelig del af patienterne bliver helt eller delvist uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen medføre systemiske manifestationer og er forbundet med øget mortalitet, især pga. arteriosklerose og lungeinvolvering. Ætiologien er multifaktoriel med miljøpåvirkninger (eksempelvis tobaksrygning) som risikofaktor og en genetisk komponent.

Sygdommen klassificeres efter 2010 ACR/EULAR, kriterier defineret af American College of Rheumatology (ACR) og European League Against Rheumatism (EULAR) [2]. Klassifikationen er baseret på antal involverede led, autoimmun serologi, akut fase respons og symptomvarighed.

RA forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populationsbaseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000 og størst hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk mellem 50 og 70 år [4]. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database (DANBIO) var der ved udgangen af 2017 registreret 22.500 patienter i behandling for RA, hvoraf ca. 5.600 var i biologisk behandling [5].

Antallet af RA-patienter i biologisk behandling er stigende. Således er antallet vokset med ca. 1.500 patienter siden 2010 [6–9], hvilket svarer til en gennemsnitlig stigning på ca. 250 bionative patienter pr. år siden 2010. Der er før 2010 beskrevet en stigning på ca. 500 bionative patienter pr. år [10], og det skønnes, at det egentlige tal ligger et sted imellem 250 og 500. Det anslås, at mindst 20 % af patienter i biologisk behandling vil skifte præparat i løbet af et år [11], hvilket hovedsageligt skyldes mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger. Det vil sige, at ca. 1.000 (20 % af 5.000) af patienterne i biologisk behandling i 2016 vil have skiftet lægemiddel i løbet af et år.

2.1 Behandling af RA

Der findes ingen kurativ behandling, men tidlig behandling kan bremse sygdommen og bedre prognosen. Behandlingen er principielt livslang og består af immunhæmmende medicin, der er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling (NSAID)) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)). Vigtige principper er tidlig og målrettet behandling for at forebygge leddestruktion. Behandlingen er en specialistopgave, der varetages af reumatologer.

Ved behandlingsopstart med DMARD anvendes methotrexat (MTX) som førstevalg. Ved inadækvat respons kombineres dette præparat med andre konventionelle syntetiske DMARDs (csDMARDs), typisk salazopyrin

og hydroxychloroquin (triplebehandling). Hvis lav sygdomsaktivitet/remission ikke opnås, er næste behandlingsmulighed biologisk/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs) i kombination med MTX. De biologiske DMARDs opdeles i TNF-hæmmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) og biologiske lægemidler med andre virkningsmekanismer (rituximab, tocilizumab, sarilumab, abatacept og anakinra). Dertil kommer de targeterede syntetiske DMARDs (tsDMARDs) (baricitinib og tofacitinib). I den nuværende behandlingsvejledning fra RADS indgår 8 bDMARDs [11] (tabel 1).

De fleste patienter vil blive behandlet med csDMARDs alene eller i kombination med bDMARDs. For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Et nyligt studie baseret på data fra DANBIO [12] viser, at 19 % af RA-patienter var i biologisk monoterapi. Af disse var 70 % initieret på monoterapi med bDMARDs, og 30 % har tidligere været i kombinationsterapi med MTX.

I tabel 1 ses de lægemidler, der er godkendt af EMA og indgår i RADS' behandlingsvejledning fra 2016.

ATC-kode	Indholdsstof	Godkendt til kombinations- eller monoterapi jf. EMA SPC	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering*
L04AA24	Abatacept	Kombination med MTX	Co-stimulationshæmmer	<u>Subkutant regime:</u> 125 mg subkutant ugentligt <u>Subkutant regime med induktion:</u> Intravenøs induktionsdosis uge 0: - 500 mg til pt. ≤ 60 kg - 750 mg til pt. > 60 < 100 kg - 1000 mg til pt. ≥ 100 kg og 125 mg subkutant ugentligt startende uge 0 <u>Intravenøst regime:</u> Infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge: • 500 mg til pt. ≤ 60 kg • 750 mg til pt. > 60 < 100 kg • 1000 mg til pt. ≥ 100 kg
L04AB01	Etanercept	Kombination med MTX og som monoterapi	TNF hæmmer	<u>Subkutant regime:</u> 25 mg to gange pr. uge eller 50 mg ugentligt
L04AB02	Infliximab	Kombination med MTX	TNF hæmmer	<u>Intravenøst regime:</u> 3 mg/kg legemsvægt uge 0, 2 og 6, herefter 3 mg/kg hver 8. uge. Ved manglende respons kan det overvejes at øge dosis trinvis med ca. 1,5 mg/kg op til 7,5 mg/kg hver 8. uge
L04AB04	Adalimumab	Kombination med MTX og som monoterapi	TNF hæmmer	<u>Subkutant regime:</u> 40 mg hver 2. uge

L04AB05	Certolizumab	Kombination med MTX og som monoterapi	TNF hæmmer	<u>Subkutant regime:</u> 400 mg uge 0, 2 og 4, herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge
L04AB06	Golimumab	Kombination med MTX	TNF hæmmer	<u>Subkutant regime, sprøjte/pen:</u> 50 mg månedligt på den samme dag i måneden
L04AC07	Tocilizumab	Kombination med MTX og som monoterapi	IL-6 hæmmer	<u>Subkutant regime, sprøjte:</u> 162 mg hver uge <u>Intravenøst regime:</u> 8 mg / kg legemsvægt, dog højst 800 mg, hver 4. uge
L01XC02	Rituximab	Kombination med MTX efter utilstrækkelig respons eller intolerance overfor andre DMARDs inkl. en eller flere behandlinger med TNF-hæmmer	CD20 antistof	<u>Intravenøst regime:</u> 1000 mg uge 0 og 2, regimet gentages hver 6.-12. måned

Tabel 1: Oversigt over EMA-godkendte lægemidler der indgår i RADS-vejledningen fra 2016.

* Fagudvalget vil i arbejdet med terapiområdet forholde sig til de doser, der anvendes i dansk klinisk praksis.

Udover lægemidlerne, der indgår i behandlingsvejledningen fra RADS, er fire andre lægemidler indgået i gennemgangen af terapiområdet. Anakinra, som blev vurderet af RADS, men ikke anbefalet, vil blive vurderet for at inkludere potentiel ny evidens på området. Derudover har tre nye lægemidler siden udarbejdelsen af den gældende RADS-vejledning fået EMA-godkendelse. Baricitinib er anbefalet af Koordineringsrådet For Ibrugtagning Af Sygehusmedicin (KRIS), og tofacitinib og sarilumab er anbefalet af Medicinrådet. De fire lægemidler er oplistet i tabel 2.

ATC-kode	Indholdsstof	Godkendt til kombinations- eller monoterapi jf. EMA SPC	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering
L04AA29	tofacitinib	Kombination med MTX og som monoterapi	Janus kinase hæmmer	Oral administration 5 mg to gange dagligt
L04AA37	baricitinib	Kombination med MTX og som monoterapi	Janus kinase hæmmer	Oral administration 2-4 mg en gang dagligt
L04AC03	anakinra	Kombination med MTX	IL-1 hæmmer	Subkutant regime 100 mg/dag
L04AC14	sarilumab	Kombination med MTX og som monoterapi	IL-6 hæmmer	Subkutant regime, 200 mg hver anden uge

Tabel 2: Oversigt over EMA-godkendte lægemidler der ikke indgår i RADS-vejledningen fra 2016.

Lægemidlerne, der er beskrevet i tabel 1 og 2, er blevet vurderet i gennemgangen af terapiområdet.

3 Metode

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 21. februar 2018.

For effektmål (f.eks. behandlingsophør på grund af bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolutte og relative forskelle, er den relative forskel basis for de statistiske analyser. For indirekte sammenligninger er den absolutte forskel beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen, som er defineret på baggrund af den fundne litteratur (se tabel 3). Det antagne niveau afspejler det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (eks. hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

Hvor der er mere end et sammenlignende studie, er der foretaget metaanalyser for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvor der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, er studier, hvor lægemidlerne sammenlignes med placebo/placebo+csDMARD, syntetiseret i parvise metaanalyser og præsenteret i forest plots.

De inkluderede effektmål er alle binære med undtagelse af TSS. I de udarbejdede forest plots er der for hvert af de undersøgte lægemidler en enkeltstående metaanalyse kaldet *Subtotal*, hvor resultaterne for det enkelte lægemiddel sammenlignet med komparator er præsenteret. For de binære effektmål er effekten af lægemidlet sammenlignet med komparator præsenteret som en risk ratio (eller relativ risiko). For TSS er effekten af de undersøgte lægemidler sammenlignet med komparator præsenteret som en standardized mean difference (SMD). SMD er et mål, der anvendes, når studierne ikke måler effektmålet ens. TSS måles med forskellige skalaer på tværs af studierne, og SMD er derfor det bedste statistiske mål i dette tilfælde.

Under *Subtotal* præsenteres desuden flere mål for inkonsistensen eller heterogeniteten i de inkluderede studier. Er studieresultaterne ikke ensartede, beskrives heterogeniteten ved det såkaldte I^2 index. Et I^2 under 25 % indikerer, at heterogeniteten ikke er af betydning; I^2 større end 50 % indikerer, at resultaterne er vanskelige at fortolke, da metaanalysen ikke umiddelbart er baseret på studier, der er egnet til at blive slået sammen. I de tilfælde, hvor inkonsistensen er høj, er det blevet inddraget i vurderingen af lægemidlerne og i vurderingen af evidensens kvalitet (inconsistency).

Da det på forhånd antages, at de forskellige studier estimerer forskellige, men relaterede effekter, anvendes *random-effects* metoden (inverse variance).

Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier for alle lægemidler og alle kliniske spørgsmål. Derfor har fagudvalget for alle kliniske spørgsmål inddraget studier, der sammenligner lægemidlerne med placebo/placebo+csDMARD, og der er på baggrund af ovenstående metoder foretaget en narrativ vurdering af lægemidlernes effekt i forhold til hinanden, suppleret med resultaterne af direkte sammenlignende studier, samt indirekte sammenligninger udarbejdet efter Buchers metode [13]. Som komparatorer i de indirekte sammenligninger er valgt et til to lægemidler, som fagudvalget har fundet relevante.

3.1 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen (P), interventionerne (I), komparatorerne (comparator, C) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning

skal vurderes på (outcomes, O). De klinisk betydende forskelle undersøges i forhold til de valgte effektmål, og de tilgængelige lægemidler er defineret som lægemidler, der har EMA-indikationen.

3.1.1 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?

Population

Patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som er bDMARD og tsDMARD-behandlingsnaive.

Interventioner (alle i kombination med csDMARD(s) og i de doseringer/doseringsintervaller der er angivet i tabel 1 og tabel 2)

I1: etanercept
I2: infliximab
I3: adalimumab
I4: certolizumab
I5: golimumab
I6: abatacept
I7: anakinra
I8: tocilizumab
I9: baricitinib
I10: tofacitinib
I11: sarilumab

Komparator

Komparatorerne er identiske med interventionerne. Dog er placebo+csDMARD inkluderet til eventuelle indirekte sammenligninger.

Effektmål

Se tabel 3.

3.1.2 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?

Population

Patienter i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som er behandlingserfarne med bDMARD eller tsDMARD.

Interventioner (alle i kombination med csDMARD(s) og i de doseringer/doseringsintervaller der er angivet i tabel 1 og tabel 2)

- I1: etanercept
- I2: infliximab
- I3: adalimumab
- I4: certolizumab
- I5: golimumab
- I6: abatacept
- I7: anakinra
- I8: tocilizumab
- I9: rituximab
- I10: baricitinib
- I11: tofacitinib
- I12: sarilumab

Komparator

Komparatorerne er identiske med interventionerne. Dog er placebo+csDMARD inkluderet til eventuelle indirekte sammenligninger.

Effektmål

Se tabel 3.

- 3.1.3 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?

Population

Patienter der ikke er i csDMARD-behandling med moderat til svær sygdomsaktivitet, som er behandlingsnaive med bDMARD eller tsDMARD.

Interventioner (lægemidler der har EMA-indikationen monoterapi, alle i de doseringer/doseringsintervaller der er angivet i tabel 1 og tabel 2).

- I1: etanercept
- I2: adalimumab
- I3: certolizumab
- I4: tocilizumab

I5: baricitinib
I6: tofacitinib
I7: sarilumab

Komparator

Komparatorerne er identiske med interventionerne. Dog er placebo inkluderet til evt. indirekte sammenligninger.

Effektmål

Se tabel 3.

3.1.4 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARDs?

Population

Patienter, der ikke er i csDMARD-behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet, som er behandlingserfarne med bDMARD eller tsDMARD.

Interventioner (lægemidler der har EMA-indikationen monoterapi, alle i de doseringer/doseringsintervaller der er angivet i tabel 1 og tabel 2).

I1: etanercept
I2: adalimumab
I3: certolizumab
I4: tocilizumab
I5: baricitinib
I6: tofacitinib
I7: sarilumab

Komparator

Komparatorerne er identiske med interventionerne. Dog er placebo inkluderet til eventuelle indirekte sammenligninger.

Effektmål

Se tabel 3.

3.2 Valg af effektmål

Valg af de kliniske effektmål og dertil hørende vigtighed er truffet med baggrund i den gældende RADS-behandlingsvejledning vedr. RA [14], da fagudvalget stadig finder disse relevante og dækkende for evaluering af lægemidlerne. Derudover er effektmålene mortalitet, behandlingsophør grundet manglende effekt og Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (som mål for livskvalitet) tilføjet.

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	ACR†
Mortalitet	Kritisk	Andel patienter	-	b/tsDMARD: <1 %
ACR50	Kritisk	Andel patienter	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne	b/tsDMARD: ~37 %
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne	b/tsDMARD: ~6 %
Behandlingsophør grundet manglende effekt	Vigtigt	Andel patienter	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne	b/tsDMARD: ~8 %
Alvorlige infektioner	Vigtigt	Andel patienter	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne	b/tsDMARD: ~2 %
Total Sharp Score (TSS)	Vigtigt	Andel patienter der oplever progression	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne	b/tsDMARD: -
HAQ-DI	Vigtigt	Andel patienter der opnår en ændring på 0,20	Forskel på 15 procentpoint mellem grupperne	b/tsDMARD: ~56 %
<p>* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. † Fastsat ud fra den af søgningen identificerede litteratur for nye patienter i behandling med b/tsDMARDs.</p>				

Tabel 3: Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel.

3.3 Litteratursøgning

Retningslinjer

Der blev ikke søgt systematisk på retningslinjer, men retningslinjerne fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) blev vurderet.

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev ikke søgt systematisk på litteraturgennemgange. Studier, der blev identificeret gennem søgningen efter primærlitteraturen, blev ikke anvendt til analyserne, men udelukkende til at krydstjekke referencer og beskrive øvrige forhold (afsnit 6).

Primærartikler

Der blev udført en samlet søgning for alle kliniske spørgsmål. Søgningen var desuden begrænset til kontrollerede studier i fase 2 eller 3. Der blev søgt efter primærartikler i MEDLINE, Embase og CENTRAL. Søgestrengene for de enkelte databaser kan ses i bilag 2.

Der er ikke udført en specifik systematisk litteratursøgning vedrørende de aspekter, der er berørt under øvrige forhold (særlige populationer, skift, seponering og nedtrapning samt patientværdier og præferencer).

3.4 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af én person og efterfølgende kontrolleret ved indtastning i analyse software (Review Manager 5.3). Dataekstraktion er udført af Medicinrådets sekretariat.

De anvendte data for hvert effektmål er, som beskrevet i tabel 3, andelen af patienter, der oplever effektmålet i studieperioden. Dog blev TSS ikke konsistent rapporteret som andel patienter, der progredierede, og progression var desuden defineret forskelligt i de inkluderede studier. Det blev derfor besluttet at anvende gennemsnitlig ændring fra baseline i stedet.

For HAQ-DI blev en ændring på 0,20 sjældent rapporteret, hvorimod en ændring på 0,22/0,30 ofte blev rapporteret. Det blev derfor besluttet at anvende andelen, der opnår en ændring på 0,20, 0,22 eller 0,30 på HAQ-DI skalaen, til dette effektmål.

Størstedelen af de kliniske studier med placebo som komparator havde en opfølgningstid på 24 uger, hvilket, fagudvalget vurderer, er tilstrækkelig lang opfølgning for de fleste effektmål. Fagudvalget vurderer dog, at det ikke giver klinisk mening at måle ændringer i TSS med en opfølgningstid på mindre end 52 uger.

I de tilfælde, hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering baseret på klinisk erfaring og ekspertise.

3.5 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret per effektmål. Kvaliteten af evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

3.6 Øvrige forhold

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold i afsnit 6, herunder:

- patientværdier og præferencer
- særlige patientpopulationer
- kriterier for igangsætning af behandling
- behandlingsmål
- screening og sikkerhed
- monitorering af effekt og bivirkninger
- dosisreduktion og seponering af behandling ved remission
- kriterier for skift af behandling.

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen.

4 Resultater

4.1 Er der klinisk betydelige forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?

4.1.1 Udvælgelse af litteratur

Der blev søgt samlet for alle fire kliniske spørgsmål. Inklusionskriterier for alle kliniske spørgsmål var:

- at patienterne skulle være voksne med moderat til svær RA
- at de indeholdt mindst én af interventionerne
- at de indeholdt mindst én relevant komparator
- at de rapporterede mindst ét effektmål
- at de var rapporteret på engelsk, dansk, norsk eller svensk.

Eksklusionskriterier var:

- at patienterne var csDMARD-naive (patienter, hvor behandling med csDMARD ikke var igangsat).

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 skulle patienterne i de inkluderede studier desuden være bionative (ikke have modtaget behandling med b/tsDMARDs tidligere), og intervention og komparator skulle gives i kombination med et csDMARD.

Primærlitteratur

Der blev søgt systematisk på primærlitteratur (se bilag 2).

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel/abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Herefter blev hver inkluderet artikel læst på fuldtekstsniveau af et medlem af fagudvalget og en sundhedsvidenskabelig konsulent fra Medicinrådets sekretariat. Tvivlsspørgsmål blev besluttet af tredjepart. Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen. Søgningen blev desuden krydstjekket med RADS' baggrundsnotat fra 2016 [11].

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 3. Publikationer, der blev in- og ekskluderet på baggrund af fuldttekstscrening, kan ses i bilag 4 og 5.

Der blev inkluderet 43 unikke studier til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1, herunder otte studier med direkte sammenligninger af relevante lægemidler.

Retningslinjer

Der blev ikke søgt systematisk på retningslinjer, men retningslinjerne fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) blev vurderet. Retningslinjerne fra RADS [10] blev udarbejdet i 2016, men indeholder dog ikke alle de ønskede effektmål og heller ikke alle relevante lægemidler. Det blev derfor vurderet, at en opdatering og en ny litteratursøgning for primærstudier og systematiske litteraturgennemgange var nødvendig.

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev ikke søgt systematisk på litteraturgennemgange. Studier, der blev identificeret gennem søgningen efter primærlitteraturen, blev ikke anvendt til analyserne, men udelukkende til at krydstjekke referencer og beskrive øvrige forhold (afsnit 6).

4.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Overordnet var der ikke betydende forskelle i populationernes baselinekarakteristika på tværs af de inkluderede studier (se bilag 8).

4.1.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Data blev registreret med en opfølgningstid på seks måneder for placebokontrollerede studier og 12 måneder for studier med direkte sammenligninger. I alt indgår 43 RCTs fordelt på 11 b/tsDMARDs i analyserne. Resultaterne af analyserne er, hvor det er muligt, præsenteret i forest plots for både direkte sammenligninger mellem relevante lægemidler og sammenligninger med placebo+csDMARD. For lægemidler, der ikke indgik i behandlingsvejledningen fra RADS 2016, er der suppleret med indirekte analyser efter Buchers metode, som beskrevet i protokollen. Resultaterne af disse er præsenteret i tabeller hvor disse er anvendt.

Mortalitet (kritisk)

Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om lægemidler forlænger patienternes overlevelse. Studier har vist, at RA-patienter har øget risiko for udvikling af hjertekarsygdomme og øget dødelighed [15,16]. Eftersom RA i sig selv ikke er forbundet med akut død, er mortalitet ikke umiddelbart et relevant effektmål i de undersøgte tidsintervaller. Dødsfaldene i de inkluderede studier er rapporteret med meget varierende detaljegråd. Nogle studier rapporterer blot tallene, hvor andre rapporterer, hvorvidt dødsfaldene forventes at

være relateret til interventionen, eller om de har anden årsag. Det har dermed ikke været muligt at skelne mellem dødsfald, der forventes at være relateret til lægemidlet, og dødsfald der ikke er, på tværs af studier. Alle dødsfald er derfor registreret.

Data vedrørende mortalitet har en opfølgningstid på seks måneder for placebokontrollerede studier og 12 måneder for studier med direkte sammenligninger. Som forventet var antallet af dødsfald i de inkluderede studier få. Til eksempel var der i studier med placebo+csDMARDs som komparator i alt 68 dødsfald blandt 19.144 deltagere. Forekomsten af dødsfald i studierne varierede fra 0 % til 1,88 % for interventionsarmen og 0 % til 3,41 % i kontrolarmen.

På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at differentiere mellem de tilgængelige lægemidler for dette effektmål.

American College of Rheumatology 50 % response (ACR50) (kritisk)

Det primære mål for effekt er ACR50. Dette er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt en 50 % forbedring inden for mindst tre af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), lægens overordnede vurdering (VAS doctor), patientens vurdering af smerter, HAQ-DI score og C-Reaktivt Protein (CRP).

Ud fra forest plots og relative risici for de parvise metaanalyser opnår alle lægemidler bedre effekt end placebo, og det vurderes, at lægemidlerne anakinra, tofacitinib og baricitinib opnår sammenlignelig effekt i forhold til placebo (figur 1a). Supplerende indirekte analyser for tofacitinib, baricitinib og sarilumab sammenlignet med tocilizumab er præsenteret i tabel 4 -6 og viser, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af de definerede mindste klinisk relevante forskelle (meget lav evidenskvalitet grundet *inconsistency*, *indirectness* og *imprecision*, se bilag 15).

Effektmål	Tofacitinib vs. tocilizumab					
	Relativ risiko			Absolut risikoreduktion		
	Estimat	LCL*	UCL†	Estimat	LCL*	UCL†
ACR50	0,66	0,36	1,21	12,56	-7,94	23,71
Behandlingsophør, uønskede hændelser	1,71	0,68	4,32	-4,26	-19,90	1,93
Alvorlige infektioner	1,34	0,56	3,22	-0,67	-4,43	0,89
HAQ-DI	1,06	0,58	1,92	-3,26	-51,29	23,27
Behandlingsophør, manglende effekt	1,76	0,33	9,33	-6,12	-66,64	5,33

Tabel 4: Supplerende indirekte analyser for udvalgte effektmål for tofacitinib sammenlignet med tocilizumab.

*LCL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

†UCL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Effektmål	Baricitinib vs. tocilizumab					
	Relativ risiko			Absolut risikoreduktion		
	Estimat	LCL*	UCL†	Estimat	LCL*	UCL†
ACR50	0,63	0,36	1,11	13,72	-4,16	23,83
Behandlingsophør, uønskede hændelser	0,82	0,42	1,60	1,08	-3,60	3,48
Alvorlige infektioner	0,43	0,14	1,30	1,14	-0,60	1,71
HAQ-DI	0,90	0,65	1,26	5,53	-14,30	19,77
Behandlingsophør, manglende effekt	0,71	0,36	1,37	2,35	-2,96	5,09

Tabel 5: Supplerende indirekte analyser for udvalgte effektmål for baricitinib sammenlignet med tocilizumab.

*LCL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

†UCL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Effektmål	Sarilumab vs. tocilizumab					
	Relativ risiko			Absolut risikoreduktion		
	Estimat	LCL*	UCL†	Estimat	LCL*	UCL†
ACR50	0,84	0,59	1,20	5,88	-7,37	15,17
Behandlingsophør, uønskede hændelser	1,48	0,77	2,85	-2,89	-11,08	1,38
Alvorlige infektioner	0,93	0,33	2,65	0,14	-3,30	1,35
HAQ-DI	0,90	0,63	1,27	5,86	-15,31	20,75
Behandlingsophør, manglende effekt	0,97	0,60	1,56	0,24	-4,47	3,16

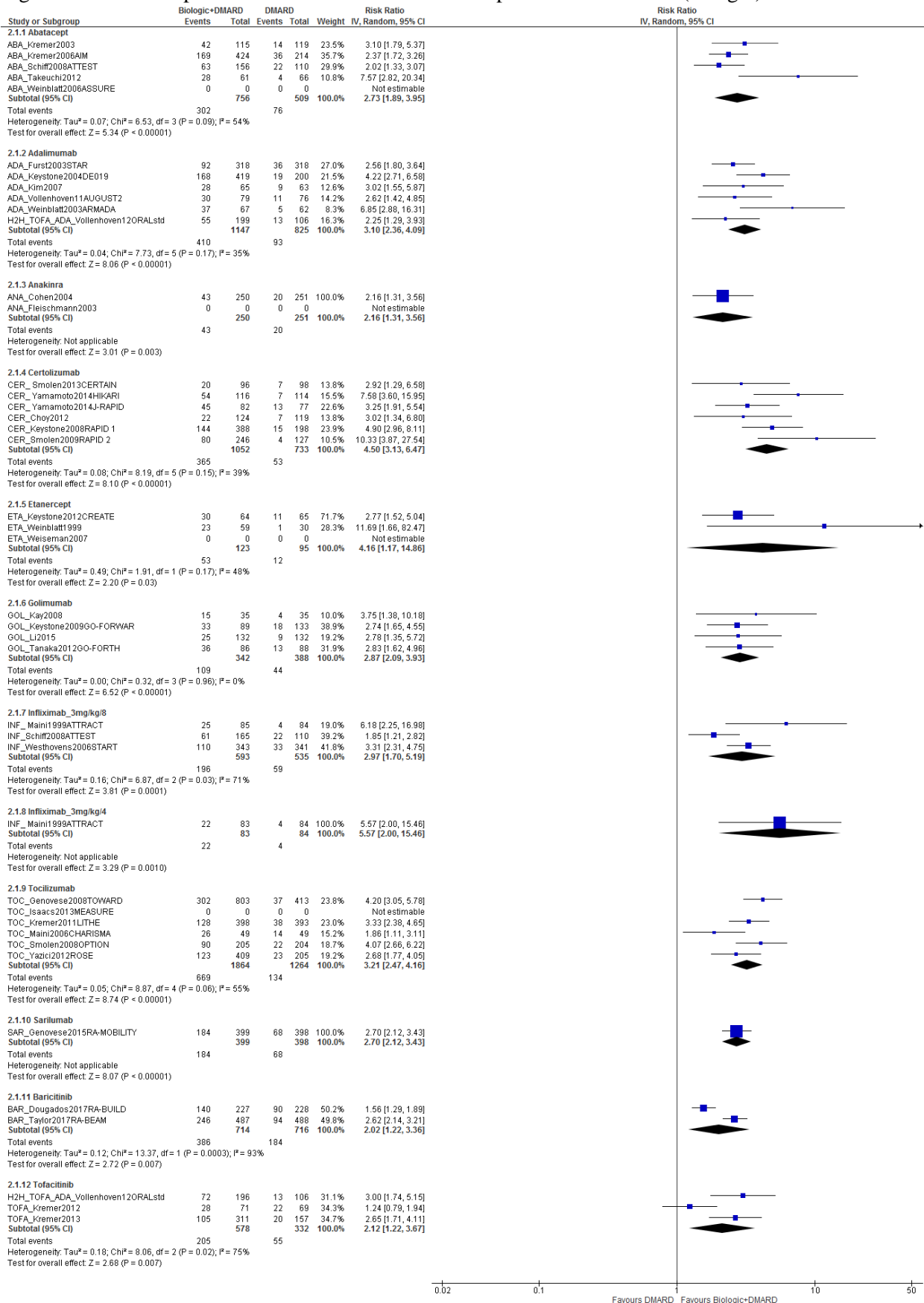
Tabel 6: Supplerende indirekte analyser for udvalgte effektmål for sarilumab sammenlignet med tocilizumab.

*LCL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

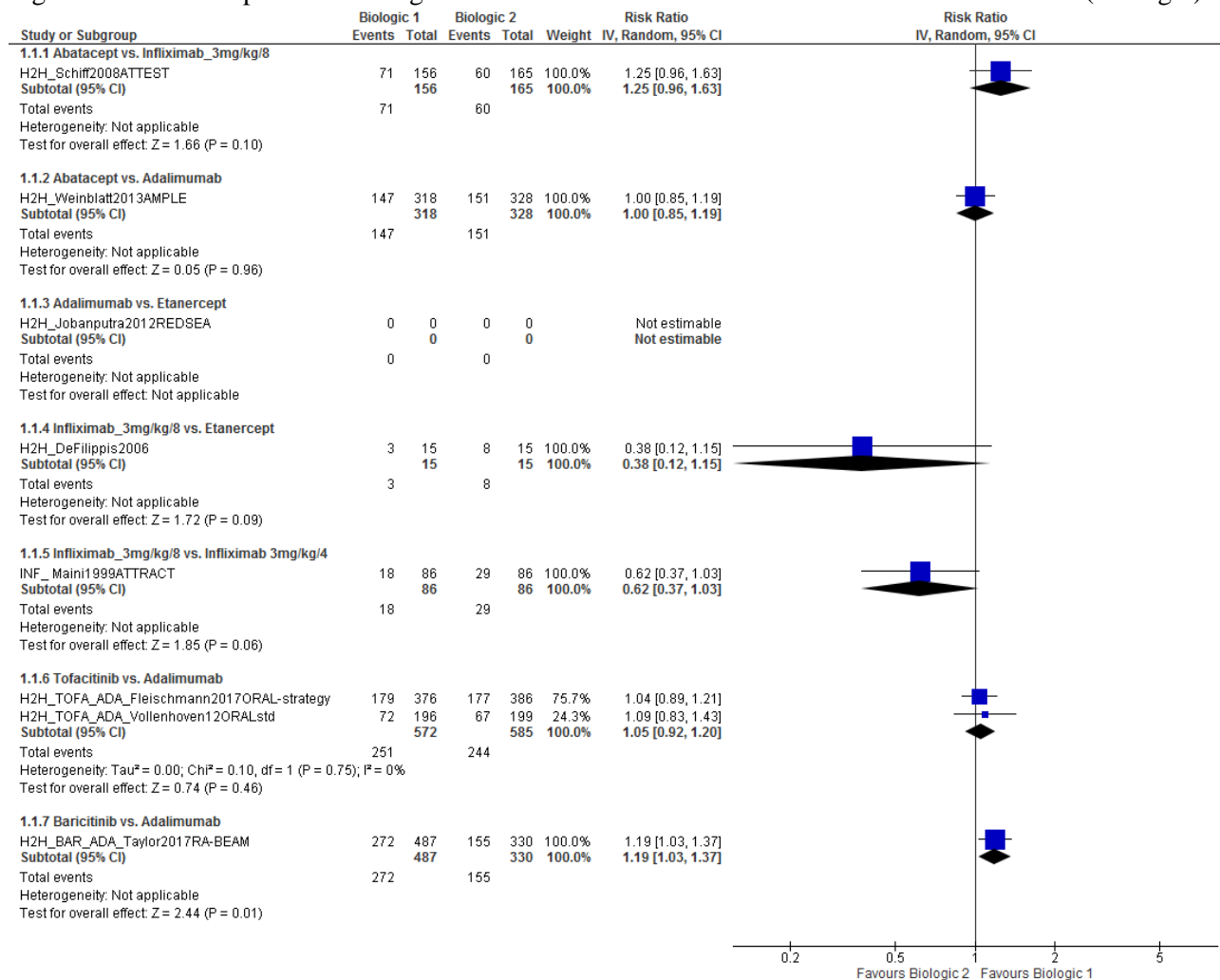
†UCL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Otte studier sammenligner direkte to af de 11 lægemidler (figur 1b). Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem de fleste sammenlignede lægemidler, men baricitinib viser bedre effekt end adalimumab baseret på ét studie (moderat evidens kvalitet grundet *inconsistency*, [RR = 1.19; 95 % konfidensinterval (CI) 1,03; 1,37]. Se bilag 14). Infliximab 3 mg/kg/8. uge har en ringere effekt end ved dosering svarende til 6 mg/kg/8. uge efter 12 måneders behandling, men forskellen er ikke statistisk signifikant (lav evidens kvalitet grundet *inconsistency* og *imprecision*, [RR = 0.62; 95 % CI 0.37, 1.03]. Se bilag 14).

På baggrund af sammenligningerne med placebo+csDMARD viser baricitinib og tofacitinib samme effekt som anakinra. Både tofacitinib og baricitinib er dog sammenlignet direkte med adalimumab og viser samme eller bedre effekt. Samlet vurderer fagudvalget, at effekten af anakinra er ringere end for de øvrige lægemidler, men at der ikke for dette effektmål kan differentieres mellem de resterende lægemidler.

Figur 1a: ACR50 respons. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).


Figur 1b: ACR50 respons efter 24 uger. b/tsDMARD+csDMARD vs. b/tsDMARD+csDMARD (~52 uger).



Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

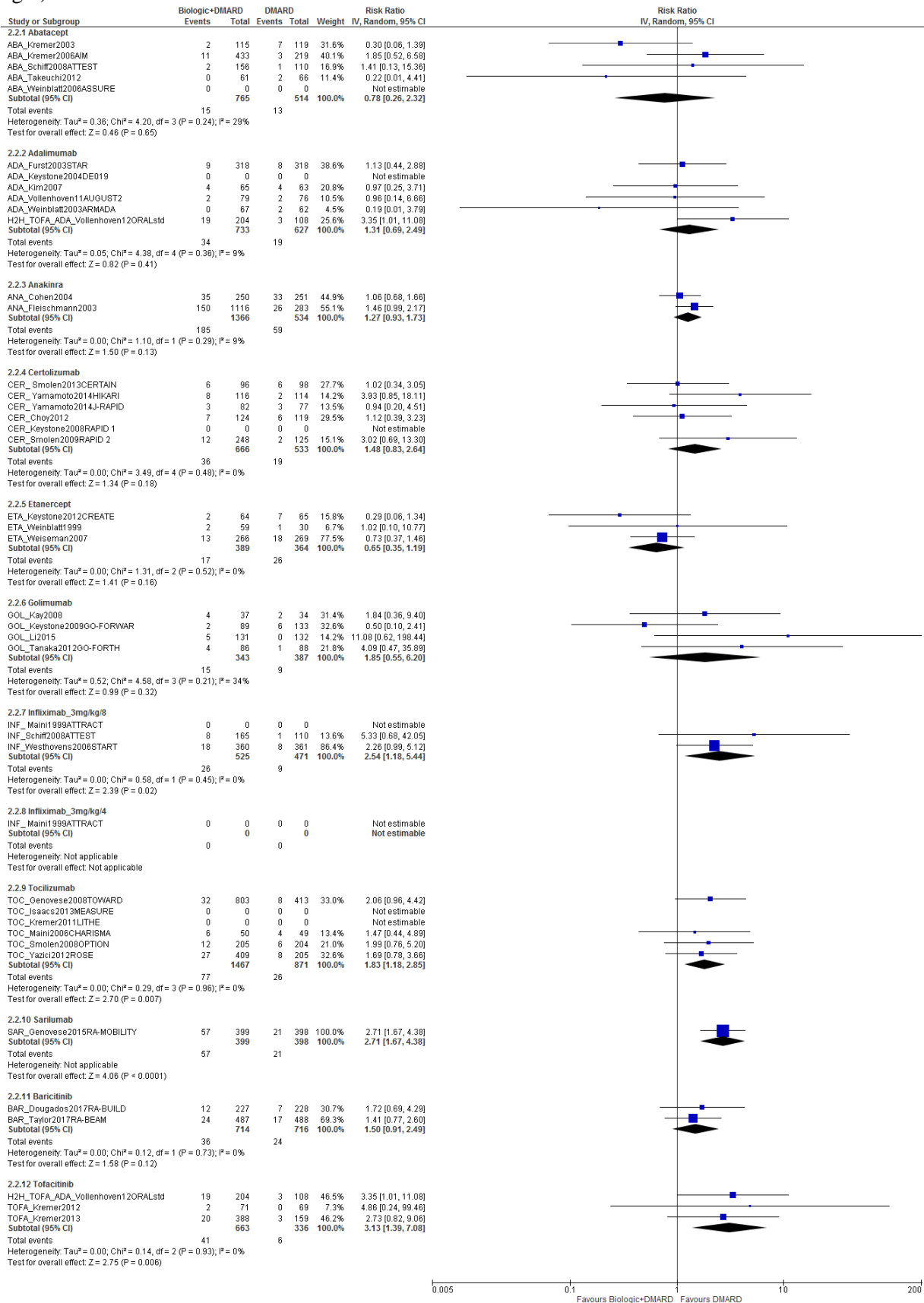
Det var ikke muligt at belyse infliximab i dosering svarende til 6 mg/kg/8. uge efter seks måneders behandling. For tocilizumab, infliximab 3 mg/kg/8. uge, sarilumab og tofacitinib forekommer behandlingsophør pga. bivirkninger statistisk signifikant hyppigere end for placebo+csDMARD (figur 2a).

For øvrige præparater finder fagudvalget ingen statistisk signifikant forskel mellem behandling med placebo+csDMARD og behandling med b/tsDMARDs. Supplerende indirekte analyser for tofacitinib, baricitinib og sarilumab sammenlignet med tocilizumab viser, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af de definerede mindste klinisk relevante forskelle (moderat evidenskvalitet grundet *indirectness* og *imprecision*. Se tabel 4-6 og bilag 15).

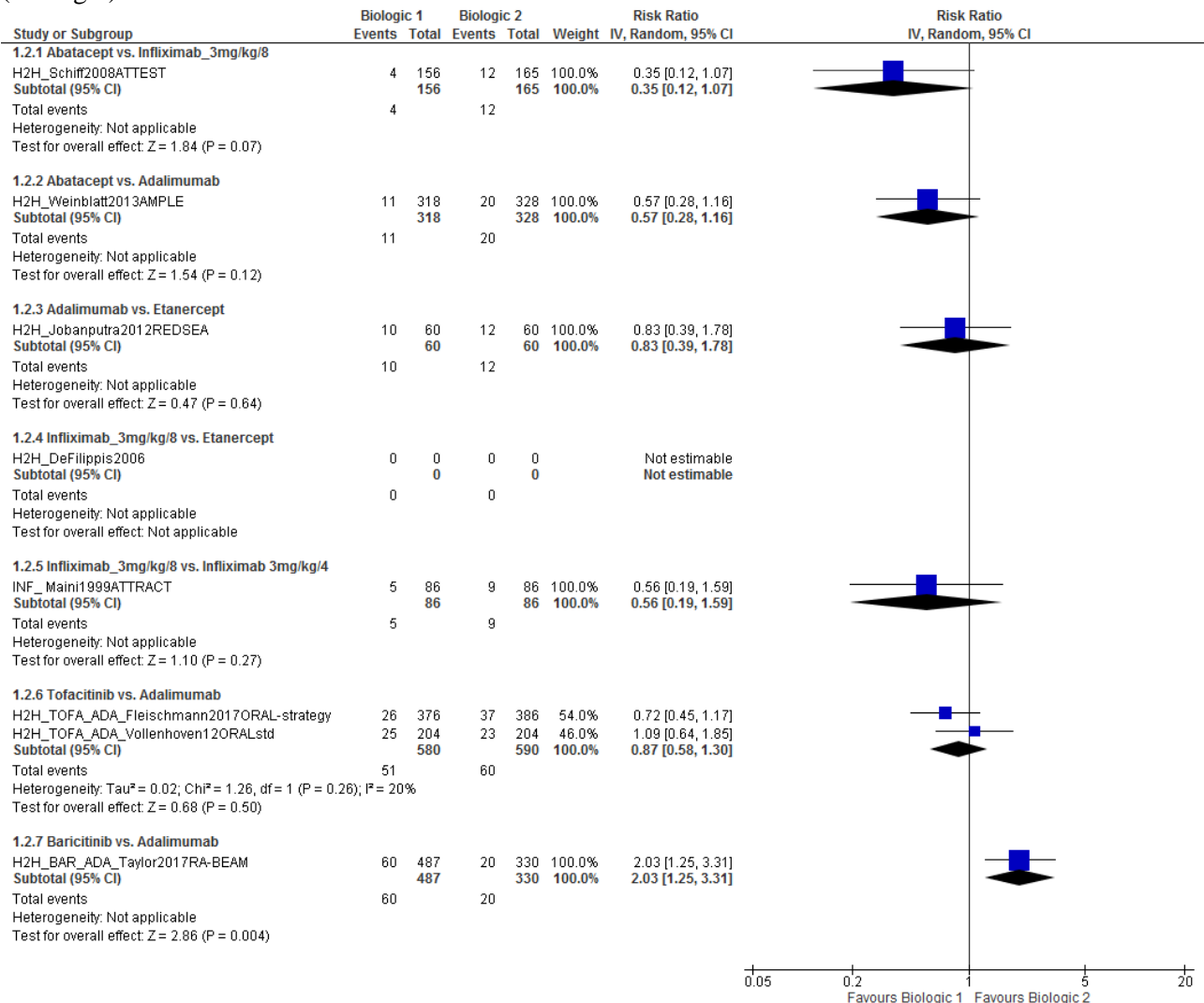
Figur 2b viser resultaterne af de studier, som direkte sammenligner to af de 11 interventioner efter 12 måneders behandling. Den relative risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser er statistisk signifikant højere for baricitinib end for adalimumab (moderat evidenskvalitet grundet *inconsistency*, [RR: 2,03, 95 % CI: 1,25; 3,31]. Se bilag 14). Dette resultat er dog baseret på ét studie, og resultaterne fra de placebokontrollerede studier indikerer ikke, at baricitinib adskiller sig fra adalimumab.

Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål.

Figur 2a: Behandlingsophør, uønskede hændelser. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).



Figur 2b: Behandlingsophør, uønskede hændelser. b/tsDMARD+csDMARD vs. b/tsDMARD+csDMARD (~52 uger).



Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtigt)

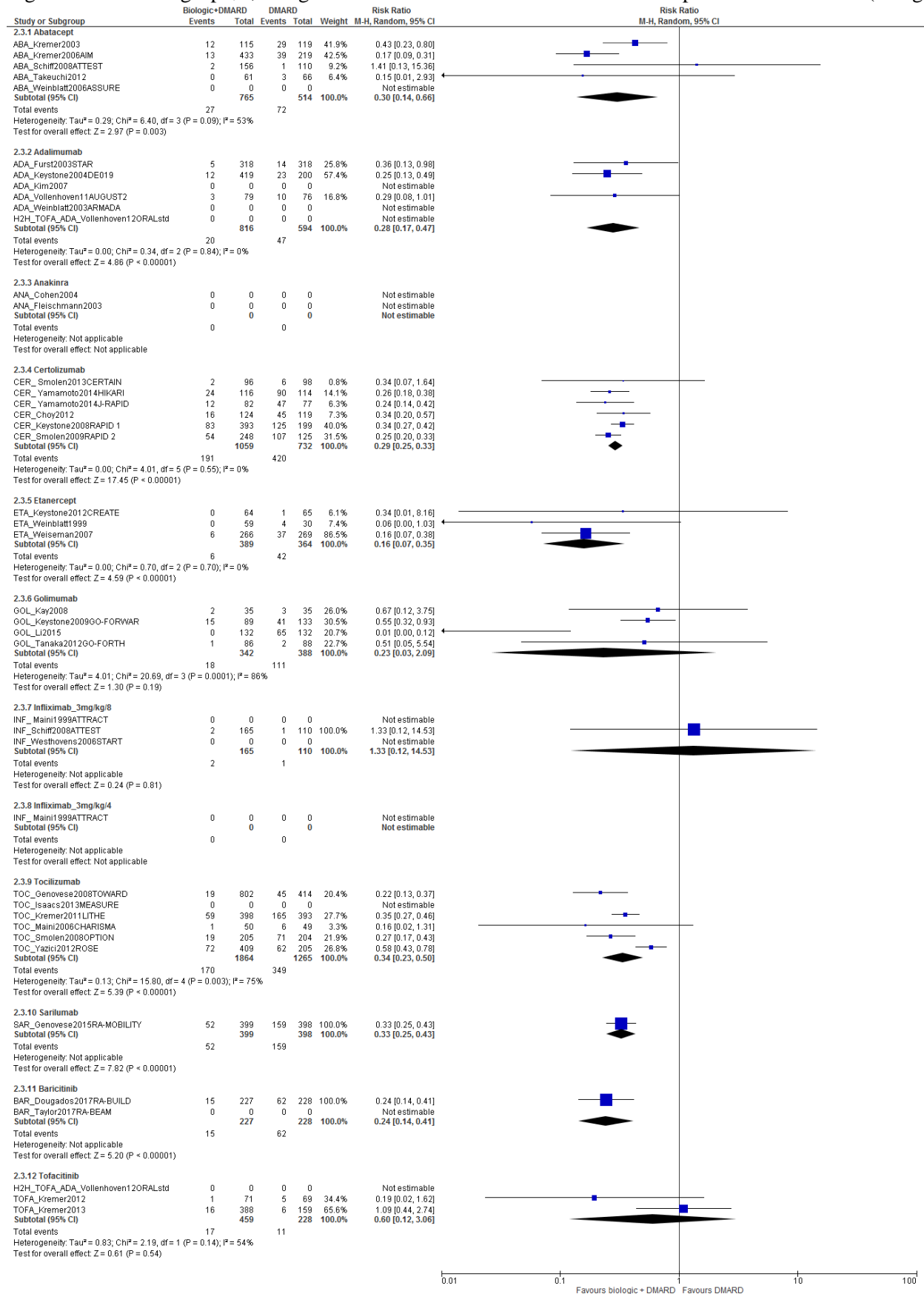
Manglende effekt af lægemidler kan føre til progression af sygdommen. Eftersom der findes mange virksomme behandlinger, mener fagudvalget, at det er vigtigt at få belyst, om der er forskelle mellem lægemidlerne på effektmålet ”behandlingsophør grundet manglende effekt”. Fagudvalget mener, at en belysning af dette effektmål vil bidrage til at muliggøre valg af den bedste behandling først og dermed reducere unødvendig behandling.

Indsamling af konsistente data på tværs af de inkluderede studier var ikke muligt. Dels varierede definitionen af manglende effekt (*lack of efficacy*). Dels benytter særligt nyere studier sig af muligheden for *rescue therapy* (eks. overgang fra placebo til interventionen), hvis patienten i studieperioden ikke responderer tilfredsstillende på behandlingen, hvilket ligeledes er defineret forskelligt på tværs af studierne. I analyserne af effektmålet er det valgt, at patienter, der overgår til *rescue therapy* i løbet af studiet, tæller som havende manglende effekt. Dermed varierer andelen af patienter, der oplever behandlingsophør grundet manglende effekt på tværs af studierne, og disse usikkerheder vil muligvis påvirke resultaterne af analyserne.

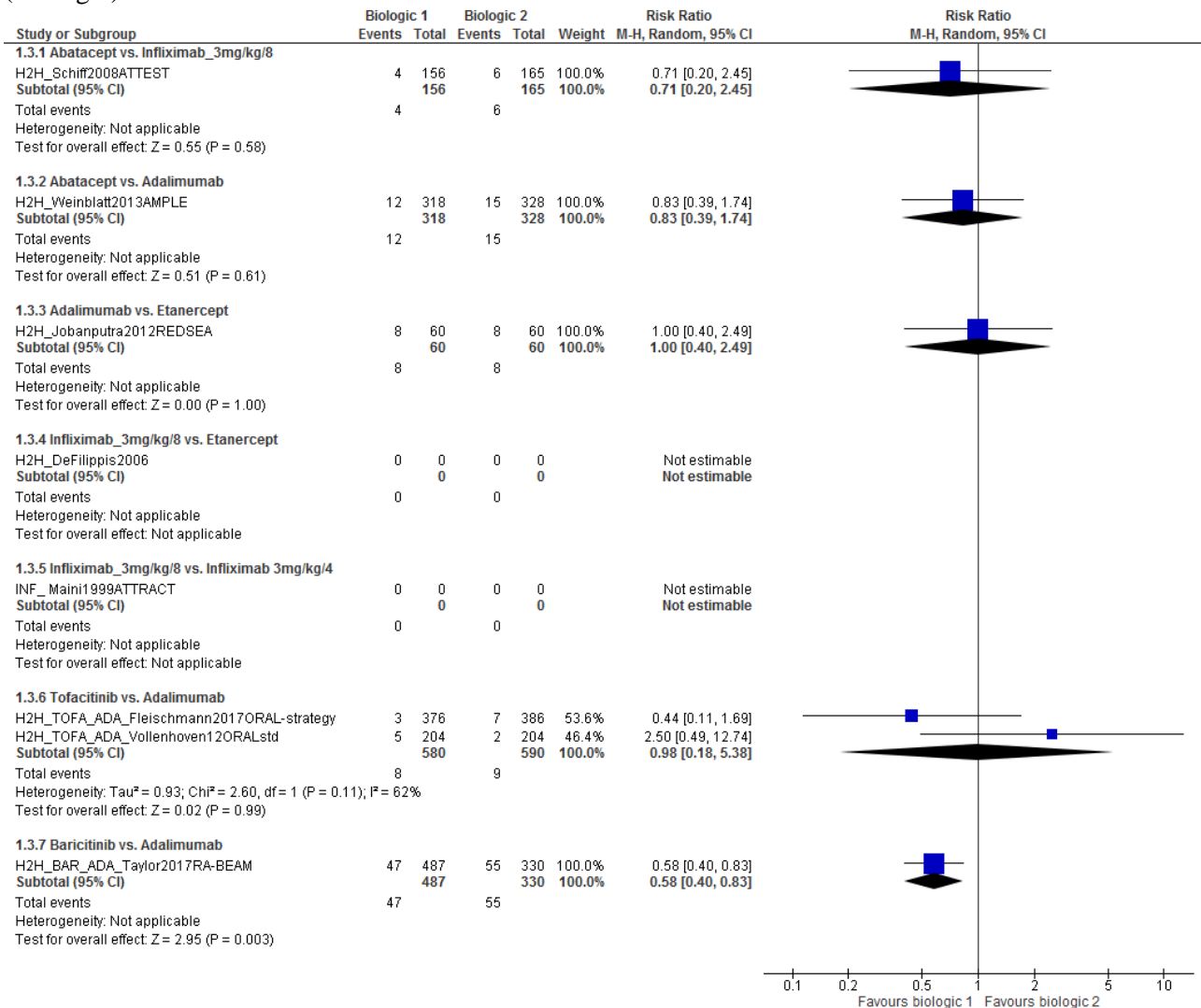
Det var ikke muligt at belyse infliximab i dosering svarende til 6 mg/kg/8. uge efter seks måneders behandling. Infliximab i doseringen 3 mg/kg/8. uge, golimumab og tofacitinib viste ingen statistisk signifikant forskel sammenlignet med placebo+csDMARD, mens alle andre lægemidler var statistisk signifikant bedre end placebo+csDMARD (figur 3a).

De direkte sammenligninger viser en statistisk signifikant lavere relativ risiko for behandlingsophør grundet manglende effekt for baricitinib end for adalimumab (moderat evidens kvalitet grundet *inconsistency* [RR: 0,58; 95 % CI: 0,40; 0,83]. Se bilag 14) (figur 3b). Denne sammenligning er baseret på ét studie, og resultaterne fra de placebokontrollerede studier indikerer ikke, at adalimumab adskiller sig fra baricitinib. Derudover viser analyserne ingen forskelle mellem lægemidlerne i de fire andre sammenligninger, og fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk relevante forskelle i de fem sammenligninger.

Samlet set vælger fagudvalget ikke at tillægge dette effektmål stor vægt grundet det dårlige datagrundlag, og der kan ikke differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål.

Figur 3a: Behandlingsophør, manglende effekt. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).


Figur 3b: Behandlingsophør, manglende effekt. b/tsDMARD+csDMARD vs. b/tsDMARD+csDMARD. (~52 uger)



Alvorlige infektioner (vigtigt)

Udover behandlingsophør grundet bivirkninger ønskede fagudvalget, at antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) blev opgjort selvstændigt.

Resultaterne for analyserne af lægemidternes risiko for alvorlige infektioner efter seks måneders behandling sammenlignet med placebo+csDMARD viser ingen statistisk signifikant forskel for nogen lægemidler på nær certolizumab [RR: 2,91, 95 % CI:1,04; 8,15] (figur 4a). Tabel 7 viser resultaterne fra supplerende indirekte analyser for certolizumab sammenlignet med tocilizumab. Disse viser, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af de definerede mindste klinisk relevante forskelle (lav evidenskvalitet grundet *indirectness* og *imprecision*. Se bilag 15).

	Certolizumab vs. tocilizumab					
	Relativ risiko			Absolut risiko reduktion		
Effektmål	Estimat	LCL [*]	UCL [†]	Estimat	LCL [*]	UCL [†]
ACR50	1,40	0,90	2,19	-14,87	-44,10	3,83
Behandlingsophør, uønskede hændelser	0,81	0,39	1,67	1,15	-4,04	3,66
Alvorlige infektioner	1,53	0,45	5,22	-1,06	-8,44	1,10
HAQ-DI	2,59	1,68	3,99	-88,88	-167,28	-38,01
Behandlingsophør, manglende effekt	0,85	0,56	1,29	1,18	-2,31	3,48

Tabel 7: Supplerende indirekte analyser for udvalgte effektmål for certolizumab sammenlignet med tocilizumab.

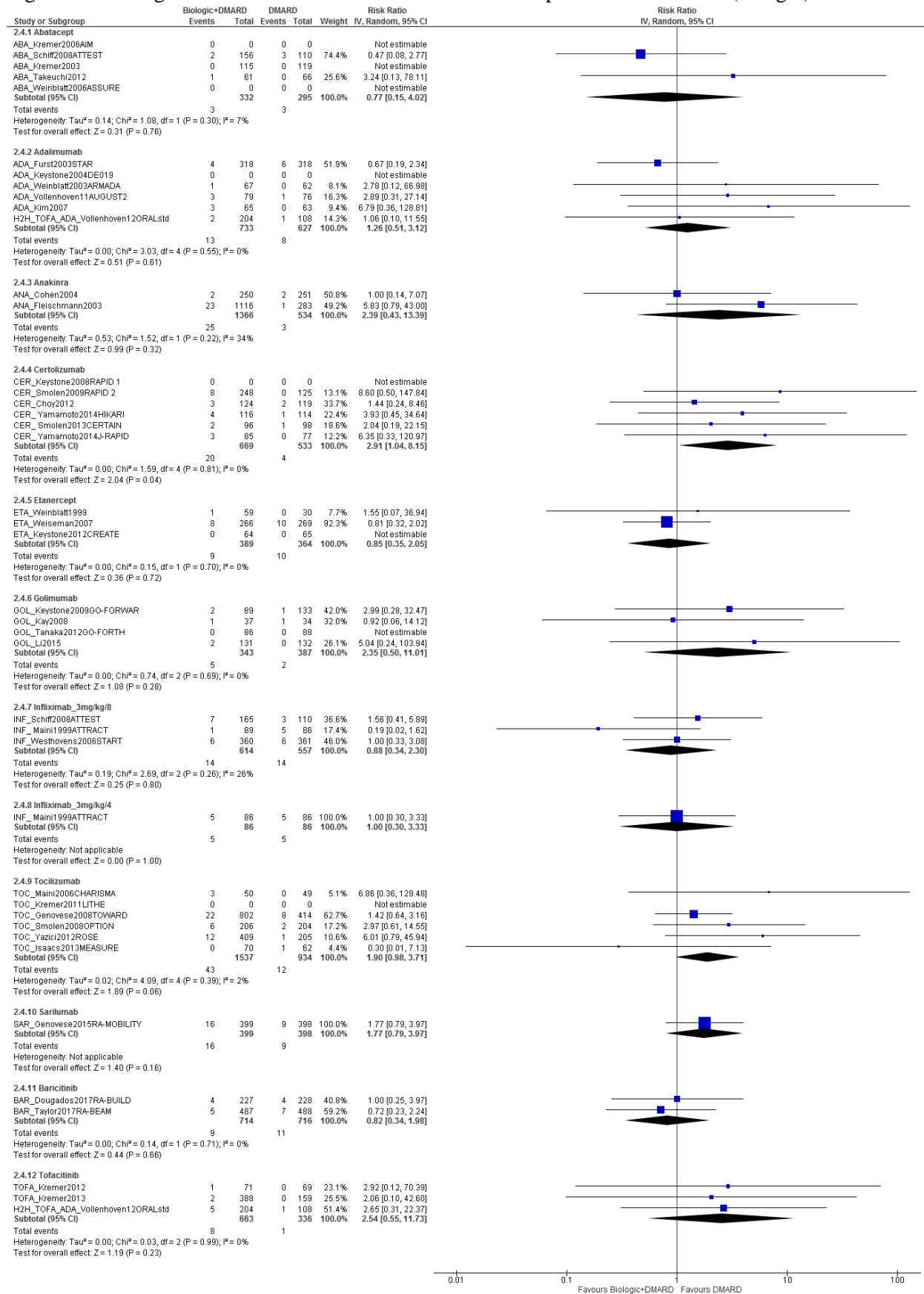
*LCL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

†UCL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

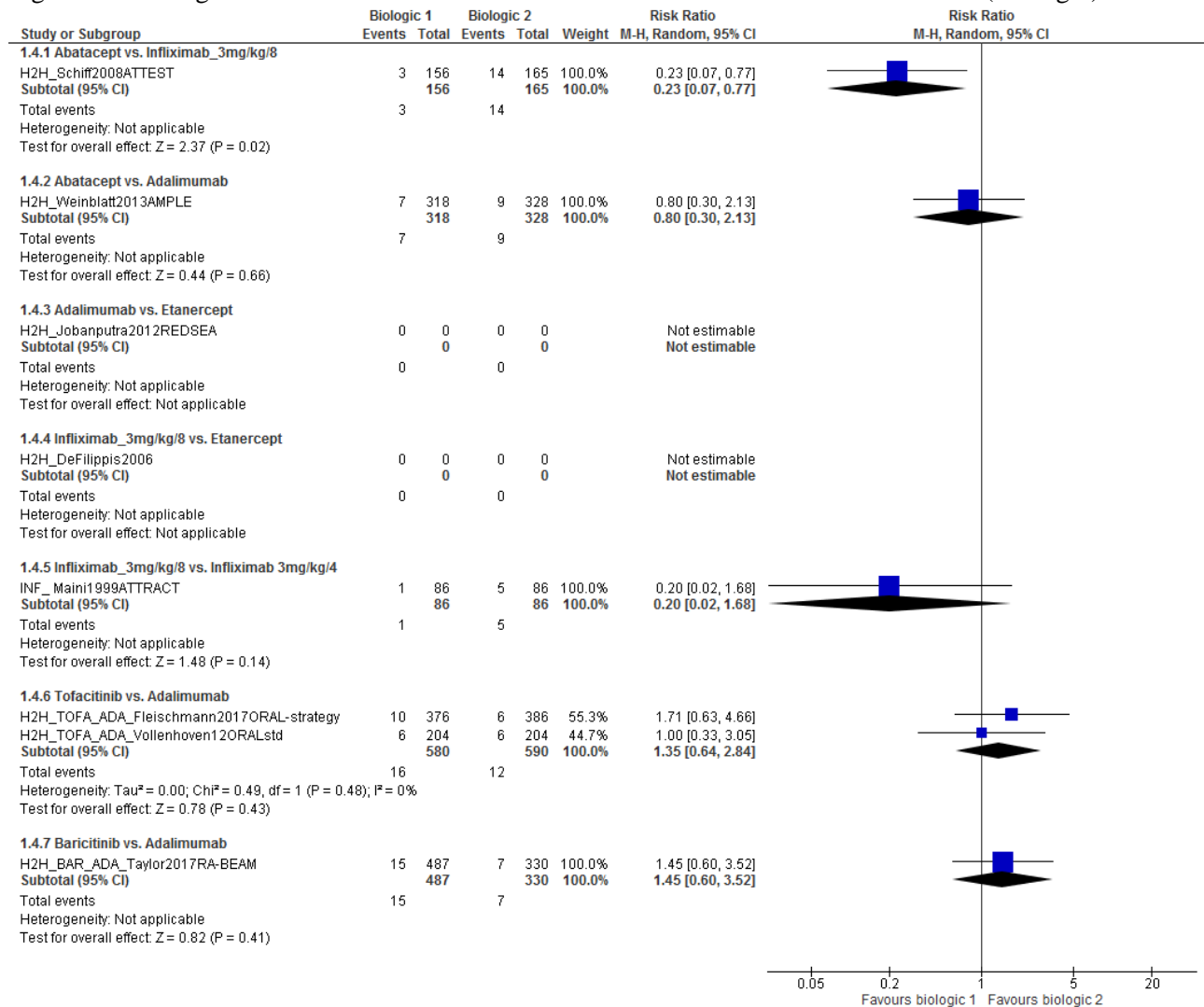
De fem direkte sammenligninger viser ikke statistisk signifikante forskelle på lægemidlerne for dette effektmål (figur 4b).

Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem lægemidlerne på baggrund af dette effektmål.

Figur 4a: Alvorlige infektioner. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).



Figur 4b: Alvorlige infektioner. b/tsDMARD+csDMARD vs. b/tsDMARD+csDMARD. (~52 uger)



Total Sharp Score (TSS) (vigtigt)

Størstedelen af de kliniske studier med placebo som komparator havde en opfølgningstid på 24 uger, hvilket blev vurderet at være tilstrækkelig lang opfølgning for de fleste effektmål. Fagudvalget vurderer dog, at det ikke giver klinisk mening at måle ændringer i TSS med en opfølgning på mindre end 52 uger. Da flere kliniske studier med en direkte sammenligning havde en opfølgningstid på ca. 52 uger, baseres vurderingen af TSS primært på disse direkte sammenligninger.

Som beskrevet i afsnit 3.4 blev TSS ikke konsistent rapporteret som andelen af patienter, der progredierede, og progression var desuden defineret forskelligt i de inkluderede studier. Det blev derfor besluttet at anvende gennemsnitlig ændring fra baseline i stedet.

Analysen vanskeliggøres dog ved, at metoden anvendt for opgørelse af TSS ikke er ens på tværs af studierne. Derudover har størstedelen af de studier, der sammenligner b/tsDMARDs med placebo+csDMARD, ikke bevaret randomiseringen efter 24 uger (patienter på placebo+csDMARDs overgår til at modtage det undersøgte lægemiddel).

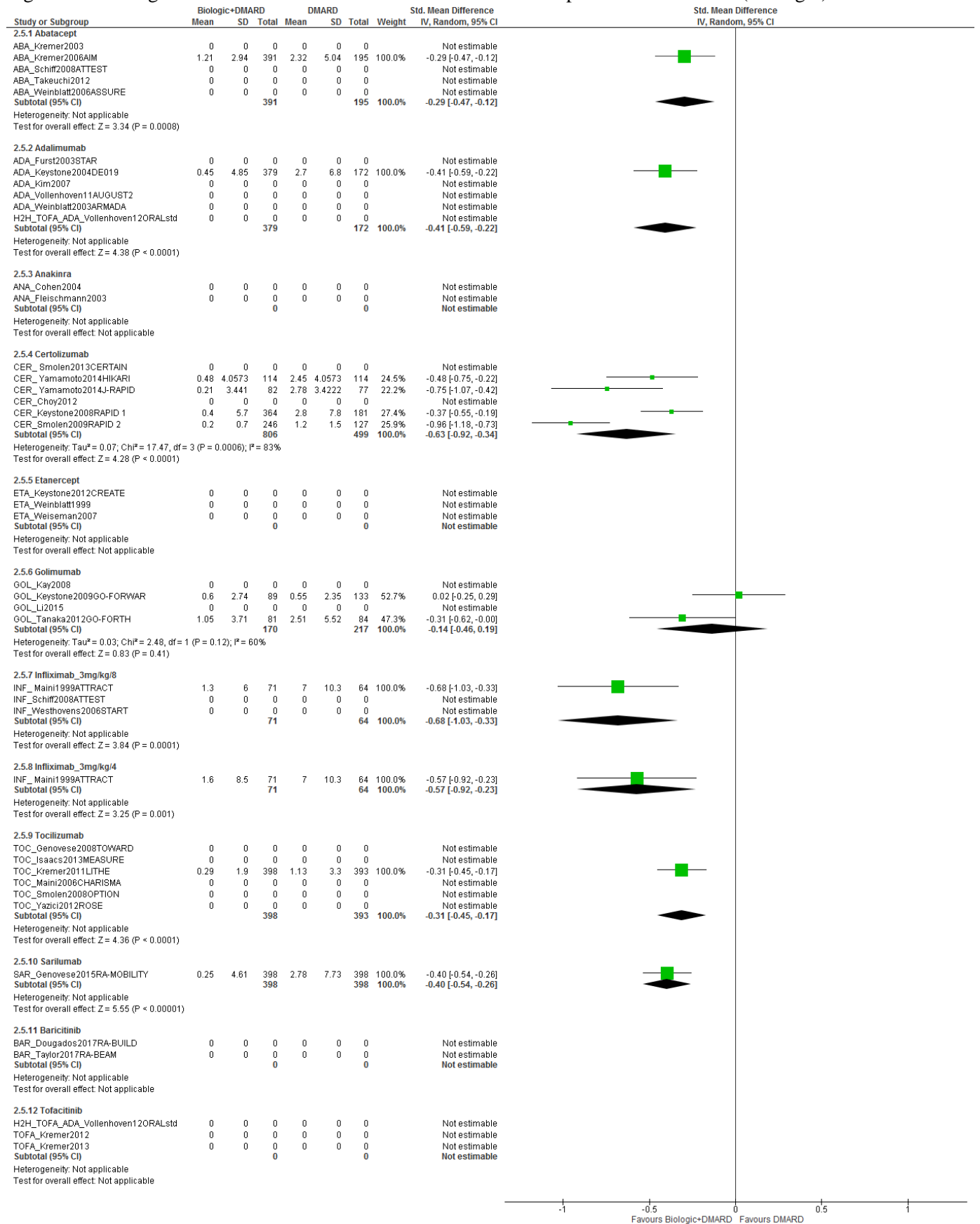
Data fra i alt 15 RCTs indgår i analysen. Der blev ikke fundet egnede studier til at belyse anakinras, etanercepts og tofacitinibs effekt på TSS.

Abatacept, adalimumab, certolizumab, infliximab (i begge doser), tocilizumab og sarilumab viste bedre effekt end placebo+csDMARD (figur 5a), hvorimod golimumab viste effekt på niveau med placebo+csDMARD.

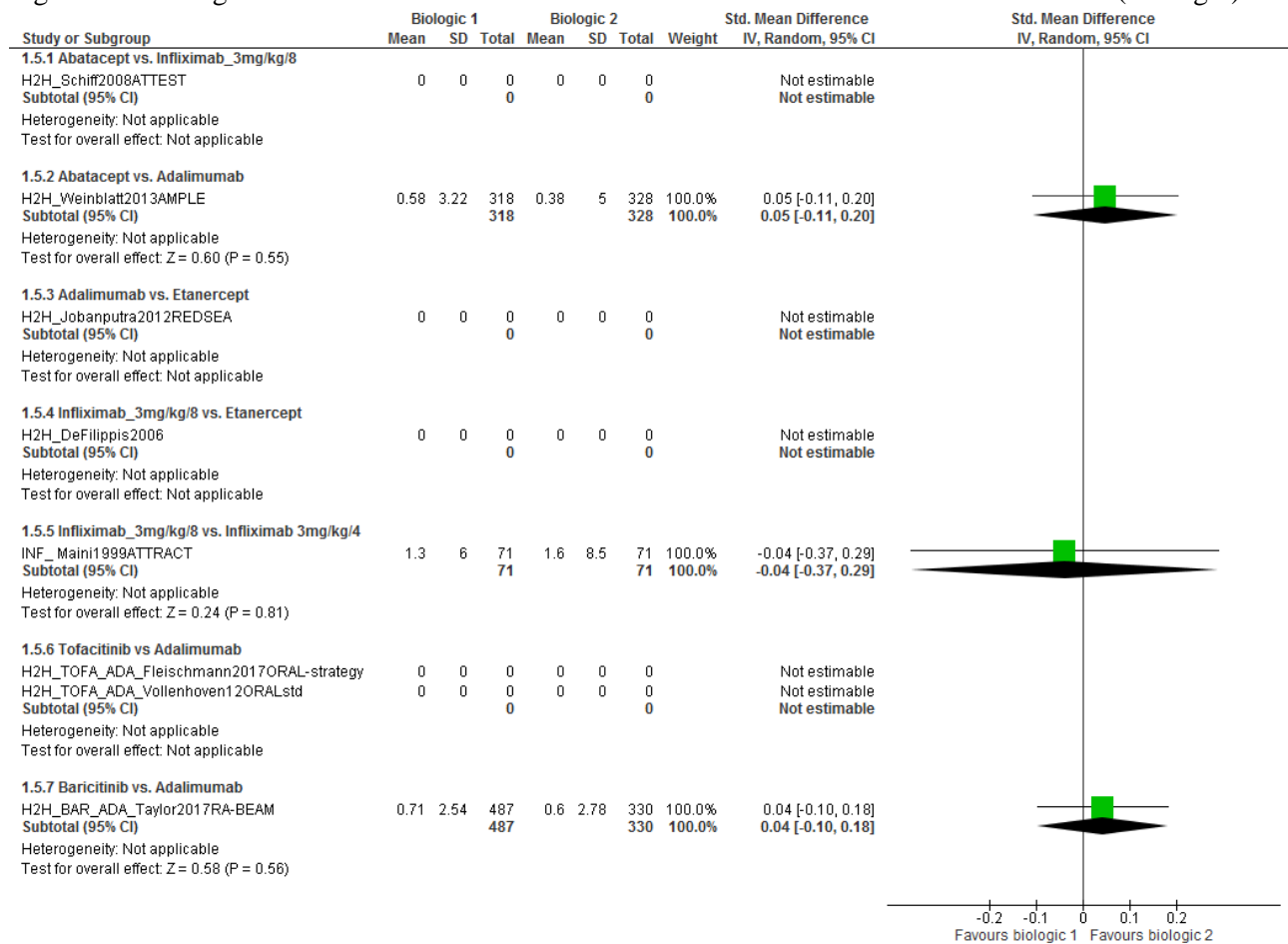
Tre studier sammenligner direkte to af de ni interventioner (figur 5b). Her findes der ikke statistisk signifikant forskel mellem infliximab 3 mg/kg/8. uge vs. infliximab 6 mg/kg/8. uge, abatacept vs. adalimumab eller baricitinib vs. adalimumab.

Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

Figur 5a: Ændring i TSS fra baseline. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (~52 uger).



Figur 5b: Ændring i TSS fra baseline. b/tsDMARD+csDMARD vs. b/tsDMARD+csDMARD (~52 uger).



Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) (vigtigt)

HAQ-DI er inkluderet som et mål for invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet, det er et domænespecifikt instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [17]. Instrumentet måler patienternes invaliditet/funktionsnedsættelse. Det er valgt fremfor et generisk instrument på baggrund af en større relevans for RA-patienter, og at det anvendes i dansk klinisk praksis og registreres ved ambulante besøg.

For HAQ-DI ønskede fagudvalget resultaterne opgjort som andelen, der opnåede en ændring på 0,20. Ændringer på 0,20 blev sjældent rapporteret, hvorimod ændringer på 0,22/0,30 ofte blev rapporteret. Det blev derfor besluttet at anvende andelen, der opnår en ændring på mellem 0,20 og 0,30 på HAQ-DI-skalaen, til dette effektmål.

Data fra i alt 20 RCTs indgår i analyserne, men der blev ikke fundet egnede studier til at belyse infliximab 6 mg/kg/8. uge eller etanercepts effekt på HAQ-DI.

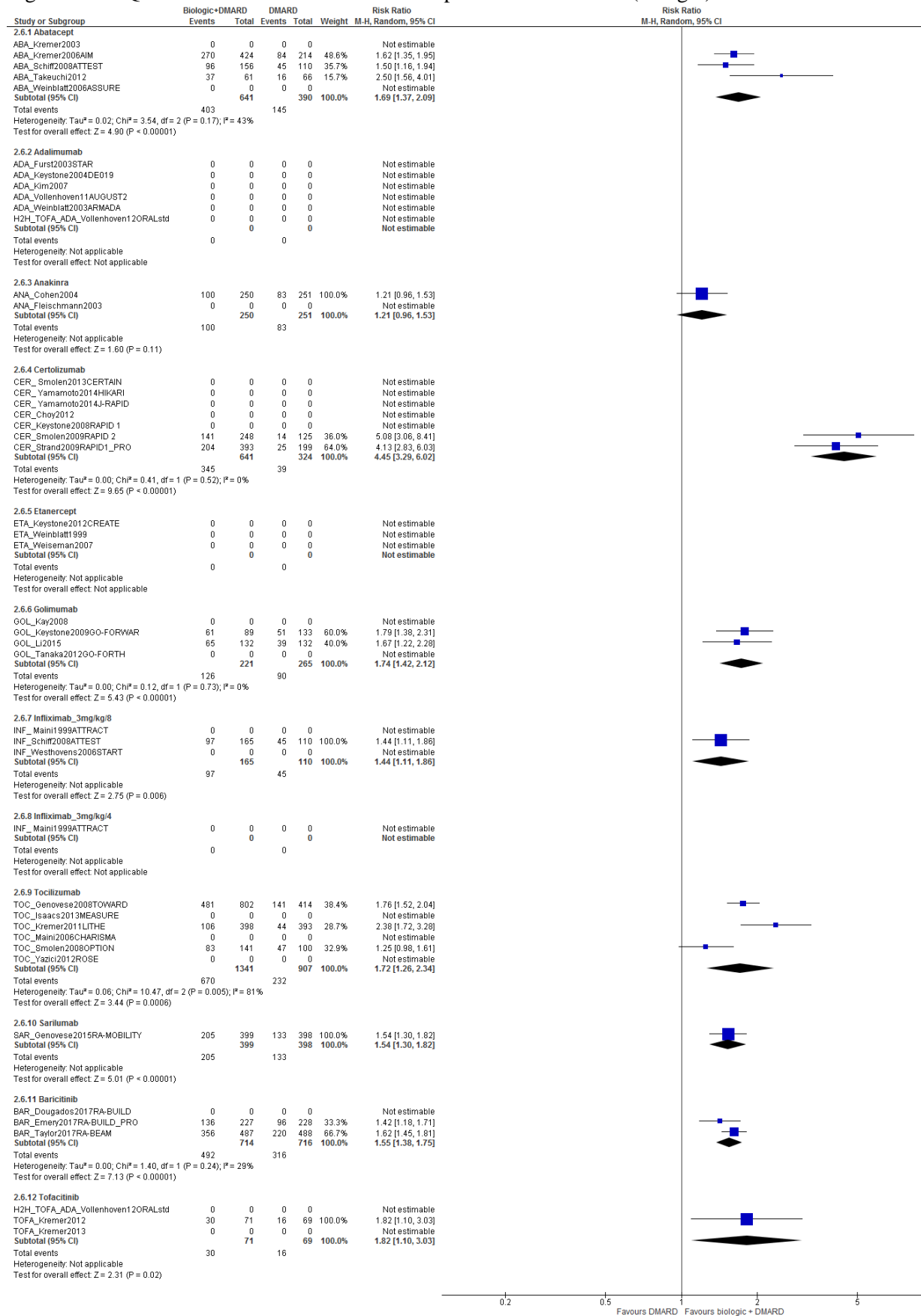
Abatacept, certolizumab, golimumab, infliximab 3 mg/kg/8. uge, tocilizumab, baricitinib, tofacitinib og sarilumab viser bedre effekt end placebo+csDMARD, mens anakinra ikke gør (figur 6a).

Fire studier sammenligner direkte to af de ni interventioner (figur 5b). Her findes der ikke statistisk signifikant forskel mellem abatacept og infliximab 3 mg/kg/8. uge, abatacept og adalimumab eller tofacitinib og adalimumab (figur 6b). De direkte sammenligninger viser en statistisk signifikant bedre effekt af

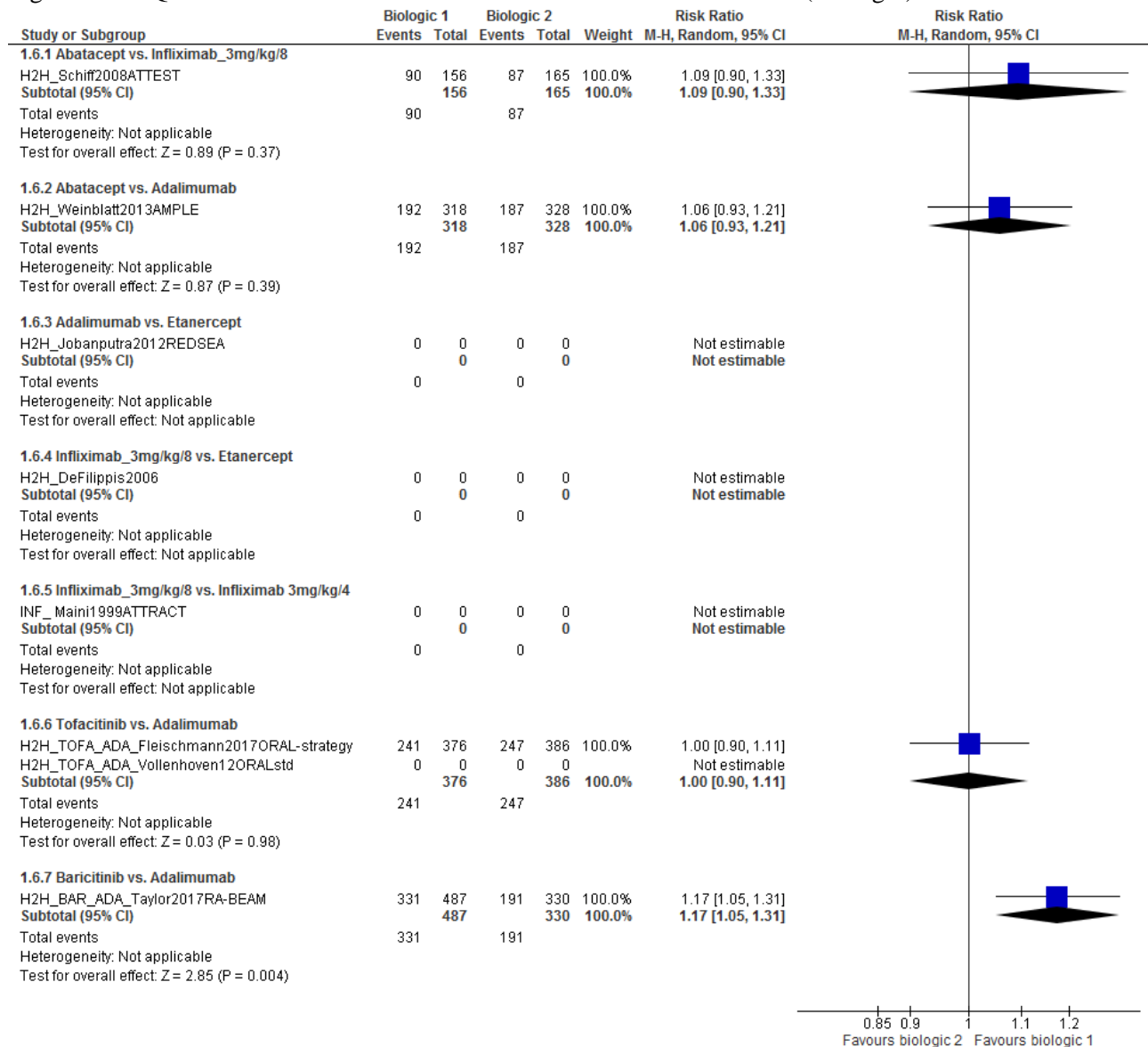
baricitinib end af adalimumab (moderat evidens kvalitet grundet *inconsistency* [RR: 1,17; 95 % CI: 1,05; 1,34]. Se bilag 14). Denne sammenligning er baseret på ét studie, og resultaterne fra de placebokontrollerede studier indikerer ikke, at adalimumab adskiller sig fra baricitinib.

Fagudvalget vurderer, at anakinra har dårligere effekt end de øvrige lægemidler, hvad angår dette effektmål. Der kan ikke differentieres mellem de øvrige vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

Figur 6a: HAQ-DI. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).



Figur 6b: HAQ-DI. b/tsDMARD+csDMARD vs. b/tsDMARD+csDMARD (~52 uger).



Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, baricitinib, sarilumab eller tofacitinib, alle i kombination med csDMARD. Disse lægemidler er altså klinisk ligestillede og kan anvendes til patienter, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs.

Hvad angår infliximab, så indgår kun studier, der inkluderer doseringerne 3 mg/kg hver 8. uge og 3 mg/kg hver 4. uge (svarende til 6 mg/kg hver 8. uge). Den hidtil anbefalede og regulatorisk godkendte posologi på 6 mg/kg hver 8. uge afviger fra vanlig praksis. Baseret på erfaringer og netværk er den typisk anvendte dosering i Danmark 4,5 mg/kg hver 8. uge. Denne praksis har fagudvalget forsøgt at få dokumenteret gennem analyser af DANBIO-data. Det har imidlertid af tekniske og ressourcemæssige årsager ikke vist sig

gennemførligt inden for rammerne af fagudvalgets virke. Der findes dog et studie fra 2009, der viser, at patienterne på tre danske hospitalsafdelinger i gennemsnit fik fra 3,14 mg/kg til 4,62 mg/kg fordelt på mellem 7,08 og 7,70 infusioner pr. år [18]. Studiet indikerer dermed, at klinisk praksis i 2009 var at give lavere doser end de nu anbefalede 6 mg/kg, og det er fagudvalgets vurdering, at dette stadig er praksis i dag.

Det er fagudvalgets holdning, at en behandlingsvejledning, som ikke aktivt forholder sig til en etableret klinisk praksis, ikke er retvisende, og anbefaler derfor infliximab i doseringen 4,5 mg/kg hver 8. uge (samt 4,5 mg/kg i induktionsperioden). Doserne 3 mg/kg hhv. 6 mg/kg hver 8. uge bør således ikke anvendes rutinemæssigt.

Endelig vurderer fagudvalget, at anakinra har dårligere effekt end de øvrige lægemidler. Denne vurdering baseres særligt på resultaterne for effektmålene ACR50 og HAQ-DI, at der ikke findes data for effektmålet ”behandlingsophør grundet manglende effekt” og TSS, og at der ikke er nogen studier, der sammenligner anakinra direkte med et andet b/tsDMARD.

4.2 Er der klinisk betydelige forskelle på de tilgængelige lægemidler i kombination med csDMARD til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?

4.2.1 Udvalgelse af litteratur

Der blev søgt samlet for alle kliniske spørgsmål (se bilag 2). Litteraturudvælgelsen til besvarelse af dette spørgsmål adskiller sig kun fra klinisk spørgsmål 1 i henseende til patientpopulationen. Patienterne i de inkluderede studier skulle have modtaget behandling med minimum ét b/tsDMARD (bioerfarne) med utilstrækkelig effekt og interventionen, og komparator skulle gives i kombination med et csDMARD.

Retningslinjer og systematiske litteraturgennemgange blev inkluderet på samme måde som i klinisk spørgsmål 1.

Der blev inkluderet fem studier (primærlitteratur) til besvarelsen af klinisk spørgsmål 2, og ingen af disse inkluderede direkte sammenligninger af relevante lægemidler.

4.2.2 Studie- og populationskarakteristika

GO-AFTER-studiet inkluderede lidt færre kvinder, deltagerne havde kortere sygdomsvarighed og færre hævede led. Derudover var der ikke betydelige forskelle i populationernes baselinekarakteristika på tværs af de inkluderede studier. Se bilag 9.

4.2.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Data blev registreret med en opfølgningstid på seks måneder for placebokontrollerede studier. I alt indgår fem RCTs fordelt på fem b/tsDMARDs i analyserne. Der indgår data for abatacept, golimumab, rituximab,

tocilizumab og sarilumab i analyserne. Dermed er besvarelsen af dette spørgsmål afhængig af ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 1 og fagudvalgets kliniske erfaring og ekspertise. Resultaterne af analyserne er, hvor det er muligt, præsenteret i forest plots.

Mortalitet (kritisk)

Analyse af data vedrørende dødsfald er behæftet med de samme udfordringer som beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Data vedrørende mortalitet har en opfølgningstid på seks måneder. Som forventet var antallet af dødsfald i de inkluderede studier få. I studierne forekom i alt 8 dødsfald blandt 2.767 deltagere. Forekomsten af dødsfald i studierne varierede fra 0 % til 0,47 % for interventionsarmen og 0 % til 0,70 % i kontrolarmen.

På baggrund af de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at vurdere dette effektmål.

ACR50 (kritisk)

Det var kun muligt at vurdere abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab og sarilumab efter seks måneders behandling.

Alle vurderede lægemidler opnår bedre effekt end placebo+csDMARD (figur 7). Sarilumab har tilsyneladende en lidt dårligere effekt end tocilizumab sammenlignet med placebo+csDMARD. I tabel 8 og 9 præsenteres supplerende indirekte analyser for sarilumab sammenlignet med tocilizumab/golimumab, som viser, at der ikke kan differentieres mellem lægemidlerne på baggrund af de definerede mindste klinisk relevante forskelle (meget lav til lav evidenskvalitet grundet *inconsistency*, *indirectness* og *imprecision*. Se bilag 16).

Effektmål	Sarilumab vs. tocilizumab					
	Relativ risiko			Absolut risikoreduktion		
	Estimat	LCL*	UCL [†]	Estimat	LCL*	UCL [†]
ACR50	0,30	0,12	0,72	26,08	10,31	32,53

Tabel 8: Supplerende indirekte analyser for ACR50 for sarilumab sammenlignet med tocilizumab.

*LCL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

[†]UCL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

Effektmål	Sarilumab vs. golimumab					
	Relativ risiko			Absolut risikoreduktion		
	Estimat	LCL*	UCL [†]	Estimat	LCL*	UCL [†]
ACR50	0,63	0,27	1,45	13,65	-16,66	26,84

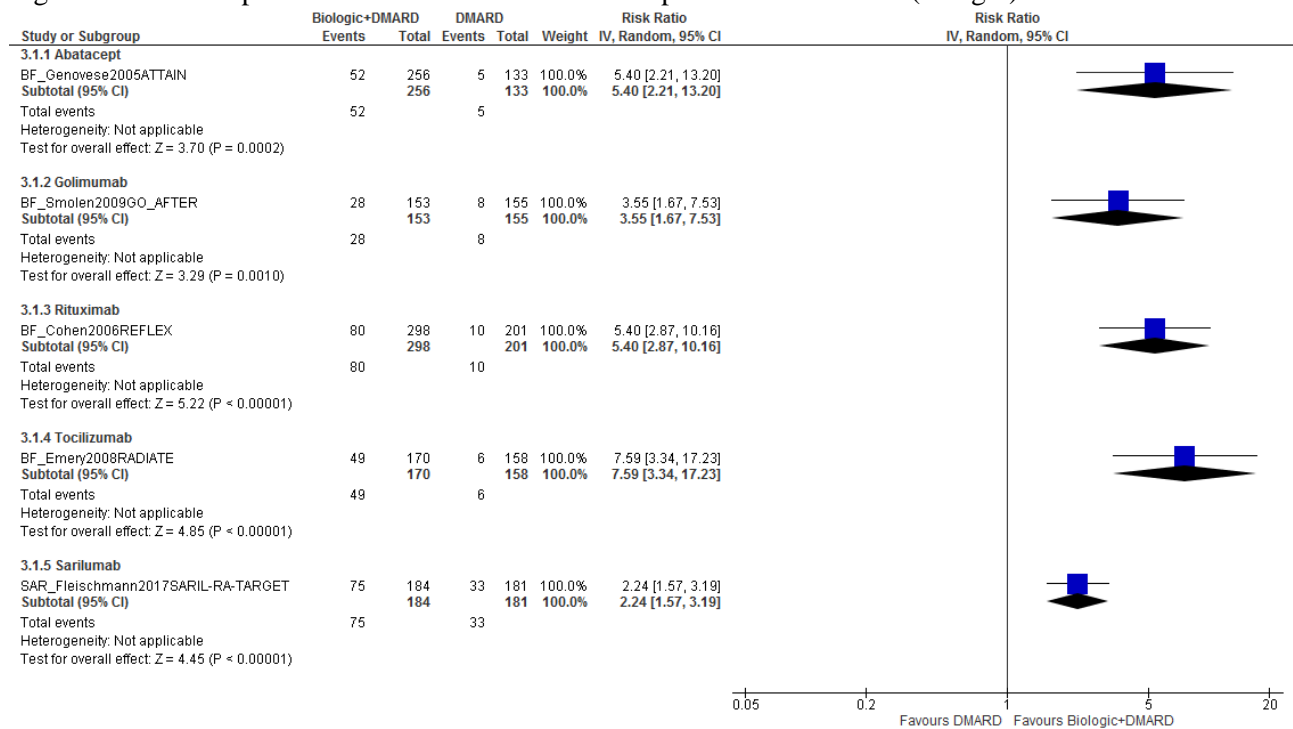
Tabel 9: Supplerende indirekte analyser for ACR50 for sarilumab sammenlignet med golimumab.

*LCL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse).

[†]UCL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse).

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at der ikke kan differentieres mellem de vurderede lægemidler, hvad angår ACR50.

Figur 7: ACR50 respons. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).



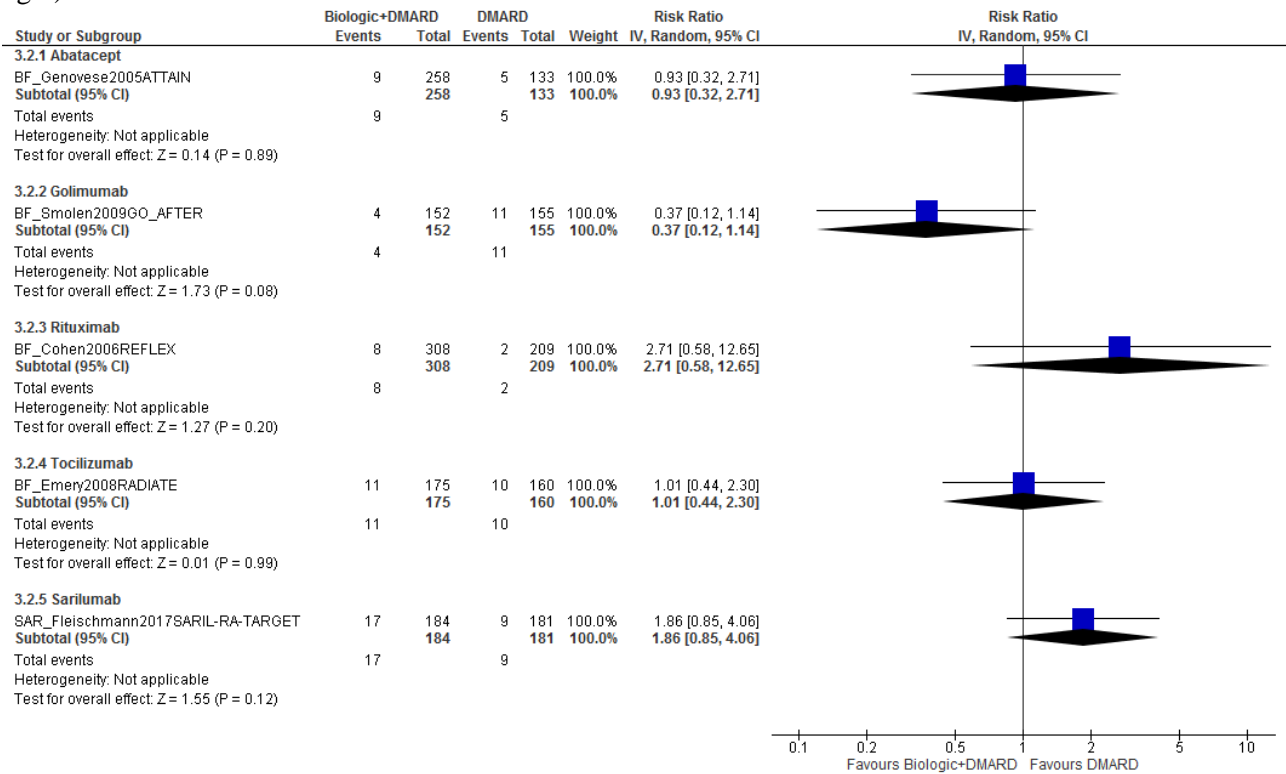
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Det var kun muligt at vurdere abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab og sarilumab efter seks måneders behandling.

Abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab og sarilumab har ikke statistisk signifikant forskellig effekt fra placebo+csDMARD (figur 8).

Fagudvalget vurderer, at der ikke kan differentieres mellem de vurderede lægemidler, hvad angår dette effektmål.

Figur 8: Behandlingsophør, uønskede hændelser. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).

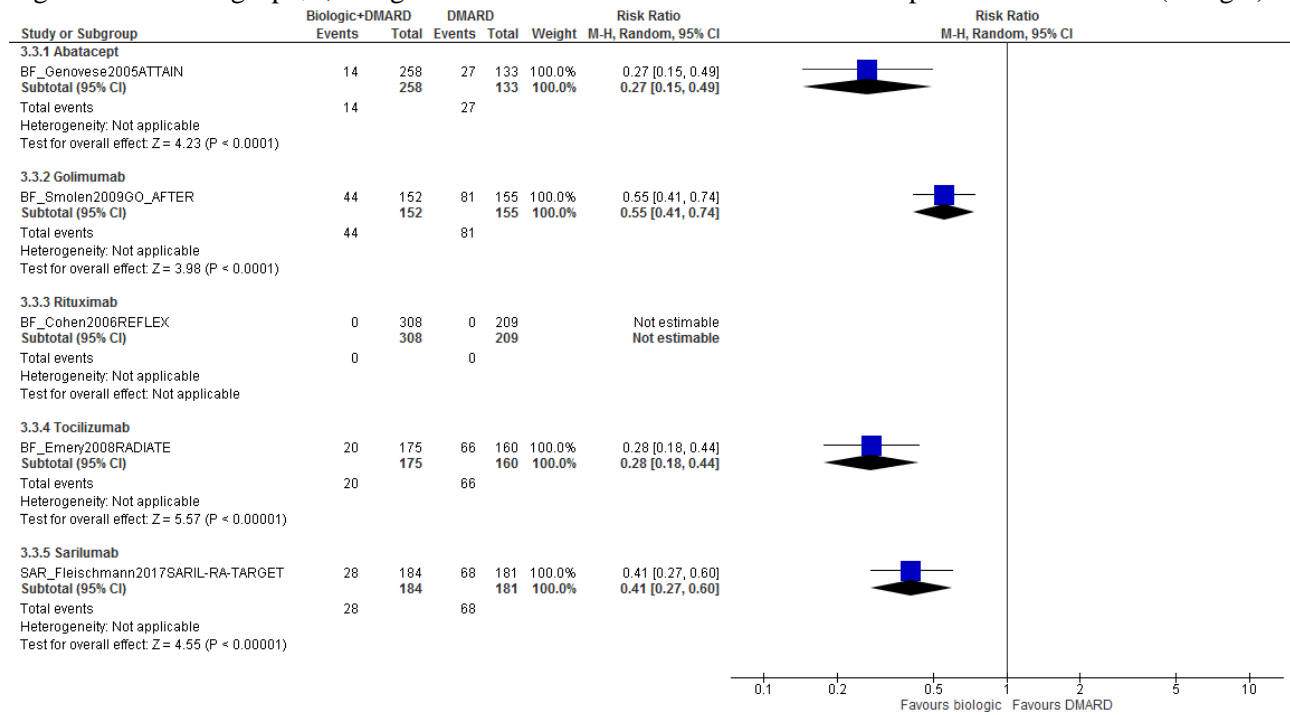


Behandlingsophør grundet manglende effekt (vigtigt)

Abatacept, golimumab, tocilizumab og sarilumab har statistisk signifikant bedre effekt end placebo+csDMARD (figur 9). Det var ikke muligt at vurdere rituximabs effekt på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at der ikke kan differentieres mellem de vurderede lægemidler, hvad angår dette effektmål.

Figur 9: Behandlingsophør, manglende effekt. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).

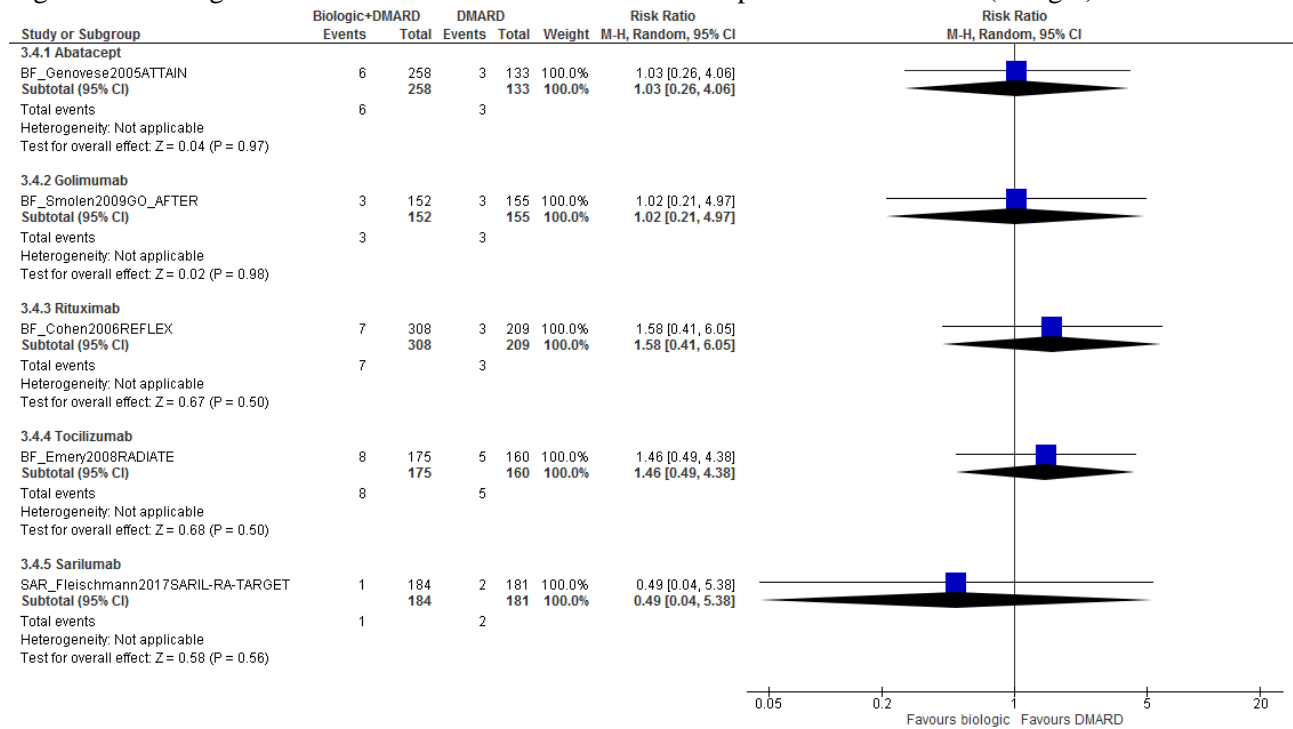


Alvorlige infektioner (vigtigt)

Ingen af de fem lægemidler viser statistisk signifikant forskellig effekt i forhold til placebo+csDMARD (figur 10).

På baggrund af de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel på de tilgængelige lægemidler for dette effektmål.

Figur 10: Alvorlige infektioner. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).

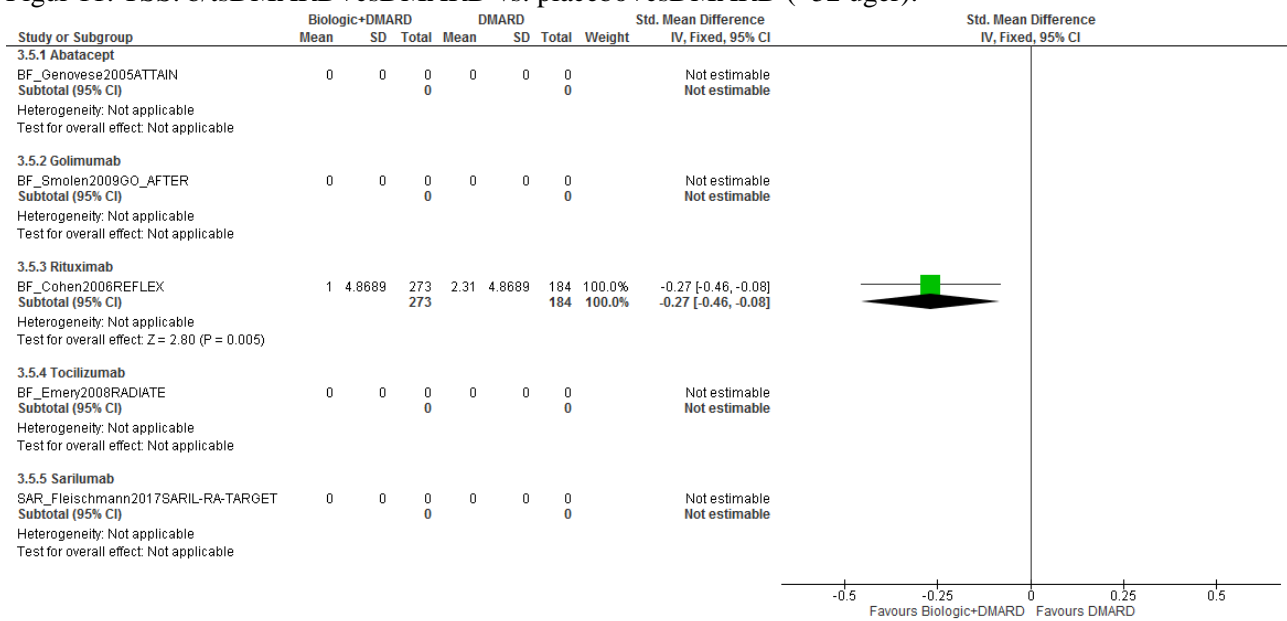


TSS (vigtigt)

TSS var kun belyst for rituximab (figur 11), hvor der blev fundet statistisk signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo+csDMARD.

På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

Figur 11: TSS. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (~52 uger).

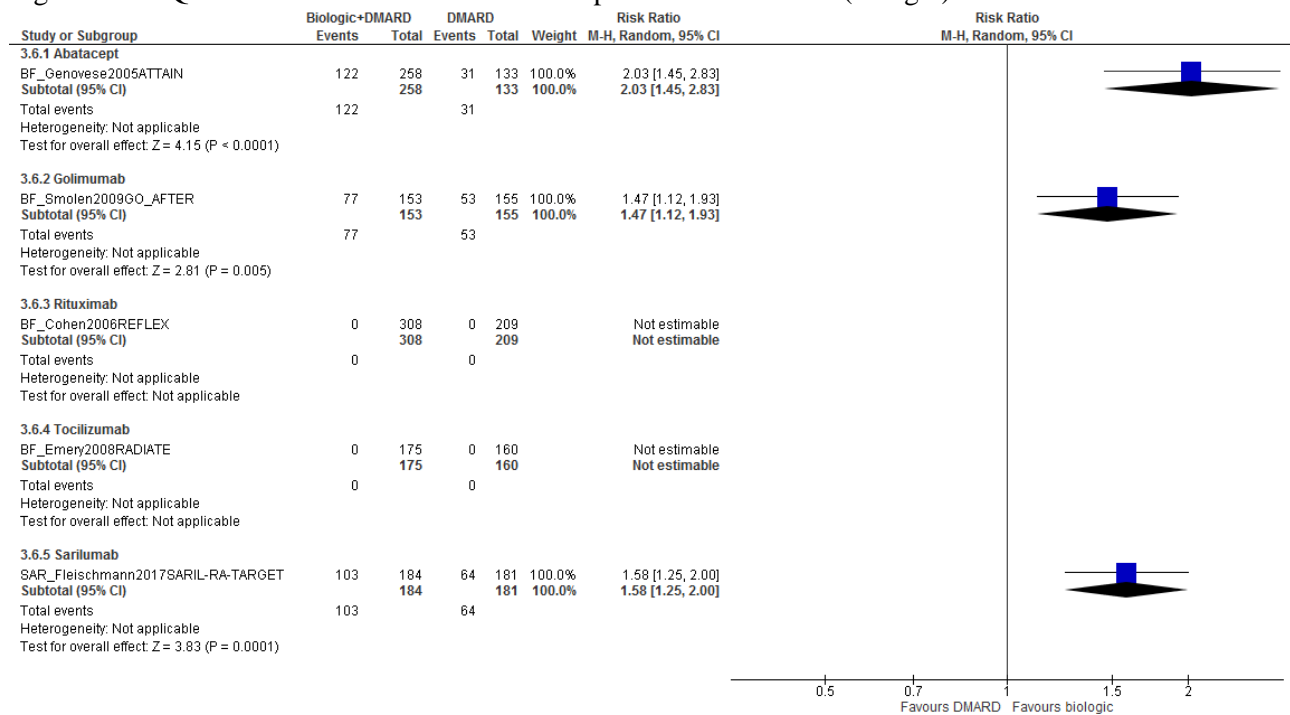


HAQ-DI (vigtigt)

Abatacept, golimumab og sarilumab har statistisk signifikant bedre effekt end placebo+csDMARD (figur 12). Det var ikke muligt at vurdere tocilizumabs og rituximabs effekt på dette effektmål.

På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

Figur 12: HAQ-DI. b/tsDMARD+csDMARD vs. placebo+csDMARD (24 uger).



Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 2

Samlet set vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de fem vurderede lægemidler til bioerfarne patienter i kombinationsbehandling med b/tsDMARD og csDMARD (abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab og sarilumab) på baggrund af den tilgængelige evidens.

Hvad angår de resterende lægemidler (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, baricitinib og tofacitinib) vurderer fagudvalget, at der kan ekstrapoleres på baggrund af evidensen vedrørende bionaire patienter i kombinationsbehandling (klinisk spørgsmål 1).

Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 4,5 mg/kg/hver 8. uge, tocilizumab, baricitinib, sarilumab eller tofacitinib. Disse lægemidler er altså klinisk ligestillede og kan anvendes til patienter, der skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD. Som i klinisk spørgsmål 1 vurderer fagudvalget, at anakinra ikke bør anvendes rutinemæssigt.

4.3 Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs?

4.3.1 Udvalgelse af litteratur

Litteraturudvælgelsen til besvarelse af dette spørgsmål adskiller sig kun fra klinisk spørgsmål 1 og 2 i henseende til patientpopulationen. Patienterne i de inkluderede studier skulle ikke have modtaget behandling med b/tsDMARDs tidligere (bionative), og interventionen og komparator skulle gives alene (monoterapi).

Retningslinjer og systematiske litteraturgennemgange blev inkluderet på samme måde som i klinisk spørgsmål 1.

Der blev inkluderet fire studier (primærlitteratur) til besvarelse af klinisk spørgsmål 3, og to af disse inkluderede direkte sammenligninger af relevante lægemidler.

Der blev ikke fundet studier vedrørende to af de tre nye lægemidler med indikationen monoterapi (tofacitinib og baricitinib), der faldt inden for de forhåndsdefinerede inklusionskriterier. Det blev derfor besluttet at inkludere to studier vedrørende tofacitinib [19] og baricitinib [20] med komparatorerne adalimumab+MTX og baricitinib+MTX, i stedet for de prædefinerede komparatører monoterapi eller placebo. Fagudvalget vurderer, at disse studier kan inkluderes til at supplere de øvrige resultater.

4.3.2 Studie- og populationskarakteristika

Overordnet var der ikke betydende forskelle i populationernes baselinekarakteristika på tværs af de inkluderede studier. Se bilag 10.

4.3.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Data blev registreret med en opfølgningstid på seks måneder. I alt indgår fire RCTs fordelt på fire b/tsDMARDs i analyserne. Der indgår data for adalimumab, certolizumab, sarilumab og tocilizumab i analyserne. Dermed er besvarelse af dette spørgsmål afhængig af ekstrapolering fra besvarelserne af klinisk spørgsmål 1 og 2 og fagudvalgets kliniske erfaring og ekspertise. Resultaterne af analyserne er, hvor det er muligt, præsenteret i forest plots.

Mortalitet (kritisk)

Analyse af data vedrørende dødsfald er behæftet med de samme problemer som beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Data vedrørende mortalitet har en opfølgningstid på seks måneder. Som forventet var antallet af dødsfald i de inkluderede studier få. Til eksempel var der i studier med placebo som komparator i alt 5 dødsfald blandt

1.135 deltagere. Forekomsten af dødsfald i studierne varierede fra 0 % til 1,23 % for interventionsarmen og 0 % til 0,91 % i kontrolarmen.

På baggrund af de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at vurdere dette effektmål.

ACR50 (kritisk)

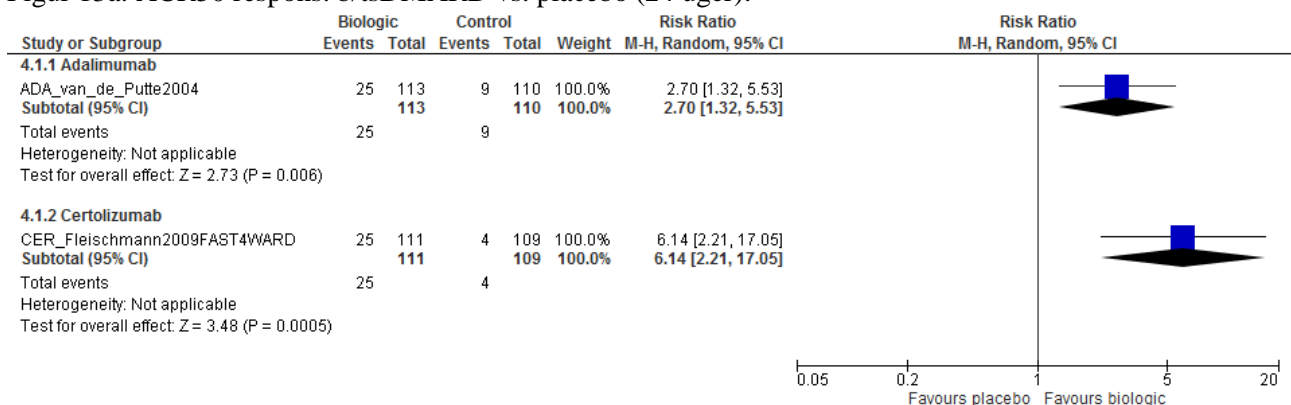
Det var kun muligt at vurdere abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab og sarilumab efter seks måneders behandling.

Adalimumab, certolizumab og etanercept opnår bedre effekt end placebo (figur 13a). I de direkte sammenligninger opnår sarilumab og tocilizumab bedre effekt end adalimumab baseret på ét studie pr. lægemiddel (moderat evidenskvalitet på grund af *inconsistency*. Se bilag 17.) (figur 13b).

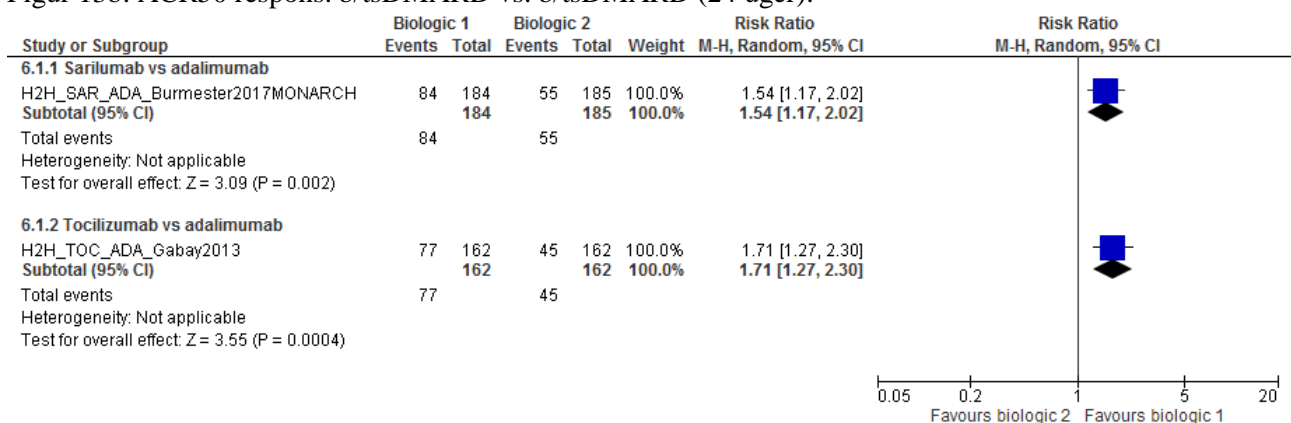
I det supplerende studie vedrørende tofacitinib opnår 39 % af patienterne i tofacitinib monoterapi ACR50 respons efter 52 uger, mens 46 % af patienterne i adalimumab kombinationsbehandling opnår respons. For baricitinib monoterapi opnår 57,2 % ACR50 respons, mens 61,9 % i baricitinib kombinationsbehandling opnår respons.

På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at differentiere mellem certolizumab og adalimumab, men både sarilumab og tocilizumab har bedre effekt end adalimumab, hvad angår ACR50.

Figur 13a: ACR50 respons. b/tsDMARD vs. placebo (24 uger).



Figur 13b: ACR50 respons. b/tsDMARD vs. b/tsDMARD (24 uger).



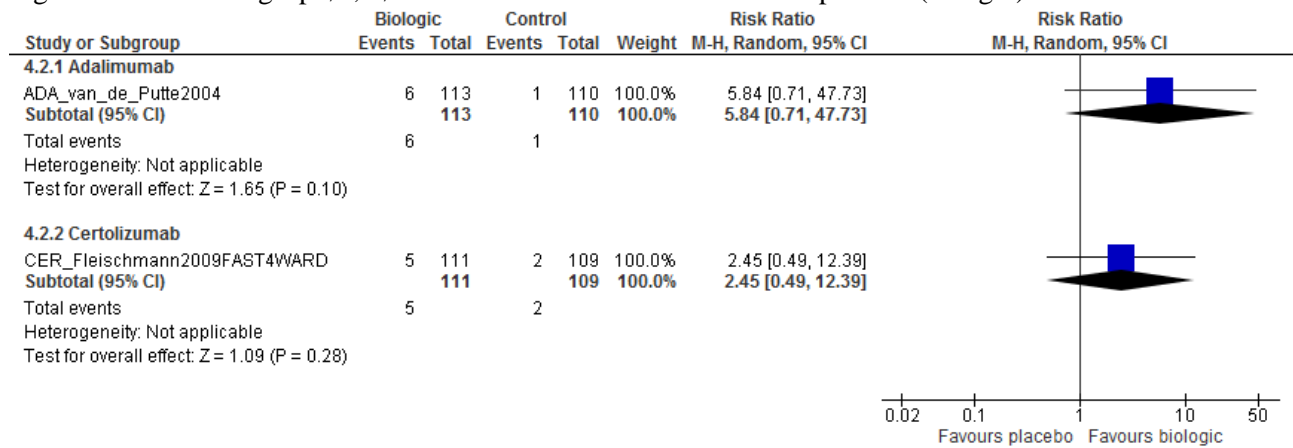
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Adalimumab, certolizumab og etanercept har ikke statistisk signifikant forskellig effekt fra placebo (figur 14a). I de direkte sammenligninger er der desuden ikke statistisk signifikante forskelle mellem sarilumab og adalimumab eller mellem tocilizumab og adalimumab (figur 14b).

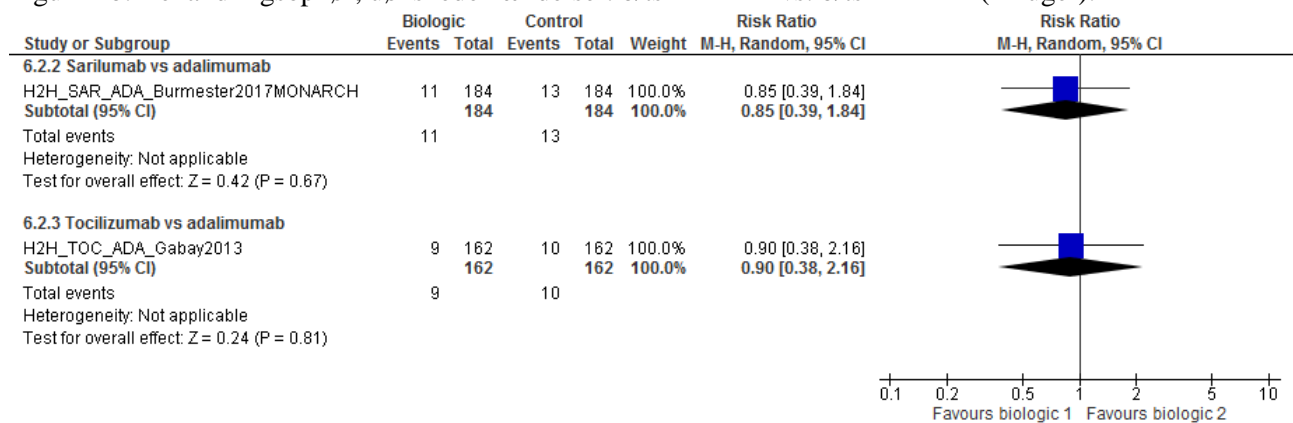
I det supplerende studie vedrørende tofacitinib ophører 6 % af patienterne i tofacitinib monoterapi med behandlingen grundet uønskede hændelser i løbet af 52 uger, mens 9,5 % af patienterne i adalimumab kombinationsbehandling ophører med behandlingen. For baricitinib monoterapi ophører 6,2 % med behandlingen, mens 11,2 % i baricitinib kombinationsbehandling ophører.

På baggrund af de tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

Figur 14a: Behandlingsophør, uønskede hændelser. b/tsDMARD vs. placebo (24 uger).



Figur 14b: Behandlingsophør, uønskede hændelser. b/tsDMARD vs. b/tsDMARD (24 uger).



Behandlingsophør grundet manglende effekt

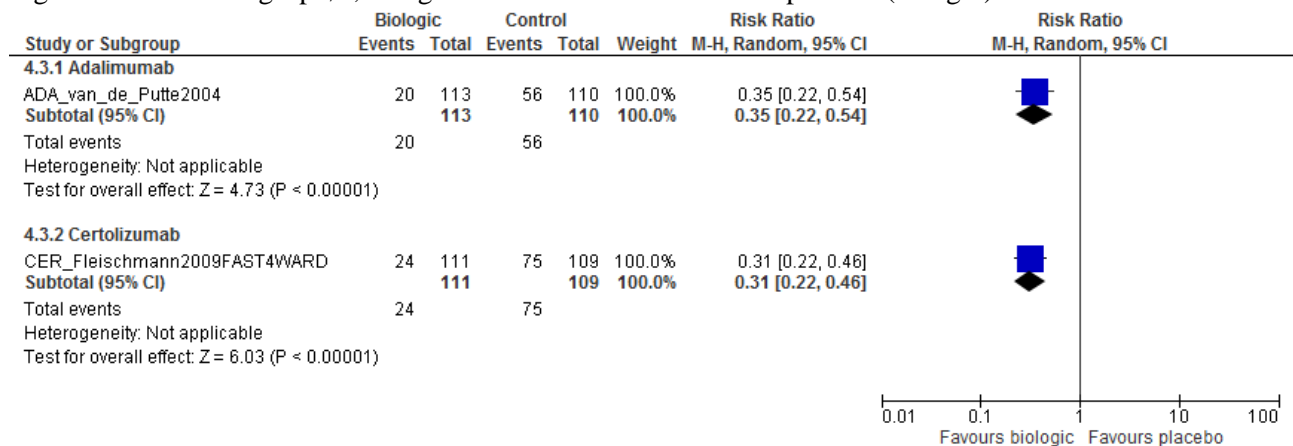
Data vedrørende dette effektmål er behæftet med de samme svagheder som beskrevet i klinisk spørgsmål 1.

Adalimumab og certolizumab opnår bedre effekt end placebo (figur 15a). I de direkte sammenligninger er der ikke statistisk signifikante forskelle mellem sarilumab og adalimumab eller mellem tocilizumab og adalimumab (figur 15b).

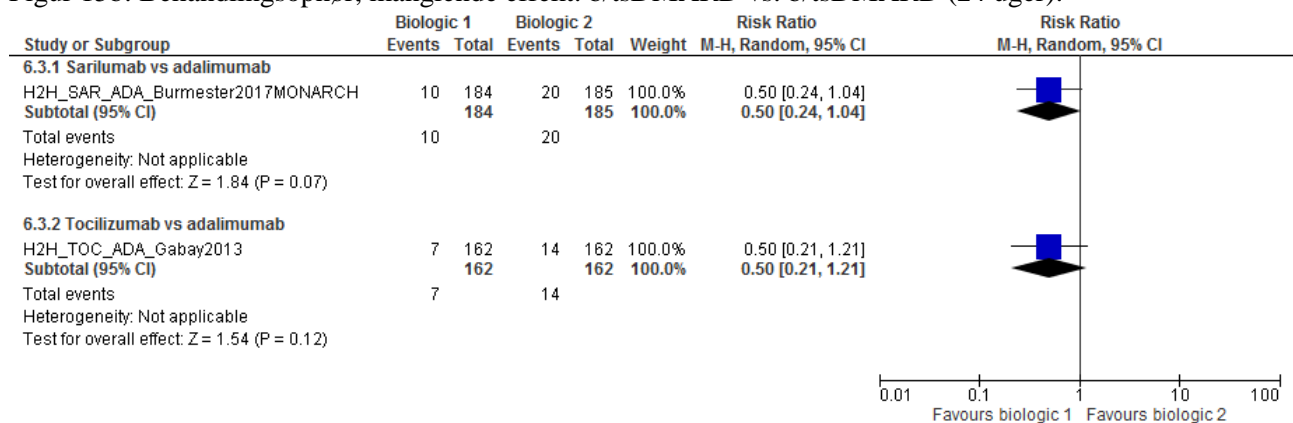
I det supplerende studie vedrørende tofacitinib ophører 2,6 % af patienterne i tofacitinib monoterapi med behandlingen grundet manglende effekt i løbet af 52 uger, mens 1,8 % af patienterne i adalimumab kombinationsbehandling ophører med behandlingen. For baricitinib monoterapi ophører 5,7 % med behandlingen, mens 3,3 % i baricitinib kombinationsbehandling ophører.

På baggrund af de tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

Figur 15a: Behandlingsophør, manglende effekt. b/tsDMARD vs. placebo (24 uger).



Figur 15b: Behandlingsophør, manglende effekt. b/tsDMARD vs. b/tsDMARD (24 uger).



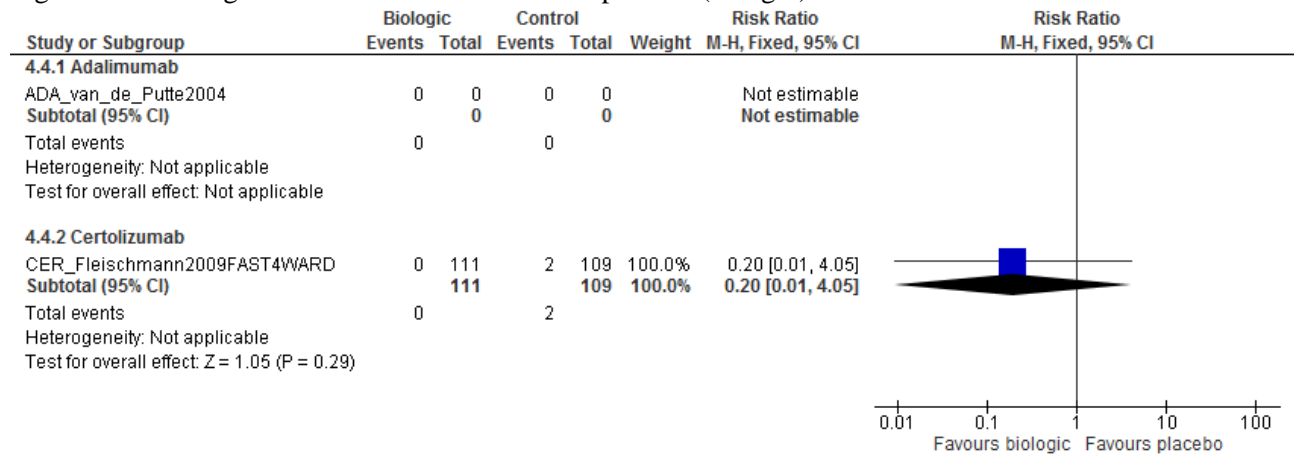
Alvorlige infektioner

Certolizumab har ikke statistisk signifikant forskellig effekt fra placebo (figur 16a). I de direkte sammenligninger er der ikke statistisk signifikante forskelle mellem sarilumab og adalimumab eller mellem tocilizumab og adalimumab (figur 16b).

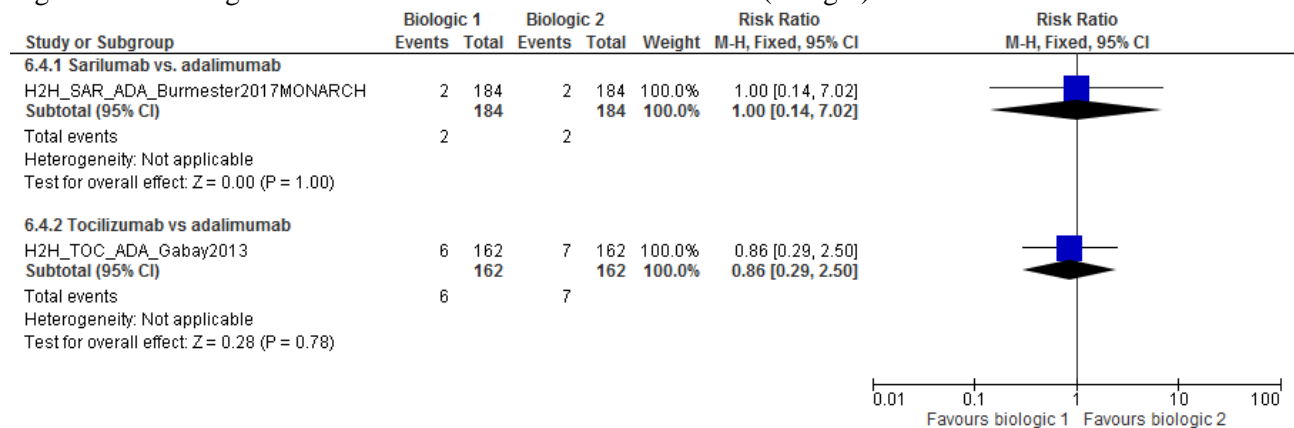
I det supplerende studie vedrørende tofacitinib får 2 % af patienterne i tofacitinib monoterapi alvorlige infektioner i løbet af 52 uger, det samme gjorde sig gældende for patienterne i adalimumab kombinationsbehandling. For baricitinib monoterapi får 4 % alvorlige infektioner, mens 2 % i baricitinib kombinationsbehandling får alvorlige infektioner.

På baggrund af de tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

Figur 16a: Alvorlige infektioner. b/tsDMARD vs. placebo (24 uger).



Figur 16b: Alvorlige infektioner. b/tsDMARD vs. b/tsDMARD (24 uger).



Total Sharp Score (TSS)

Der er ikke data for dette effektmål for nogen af lægemidlerne.

Fagudvalget vurderer derfor, at det ikke er muligt at differentiere mellem de vurderede lægemidler for dette effektmål.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

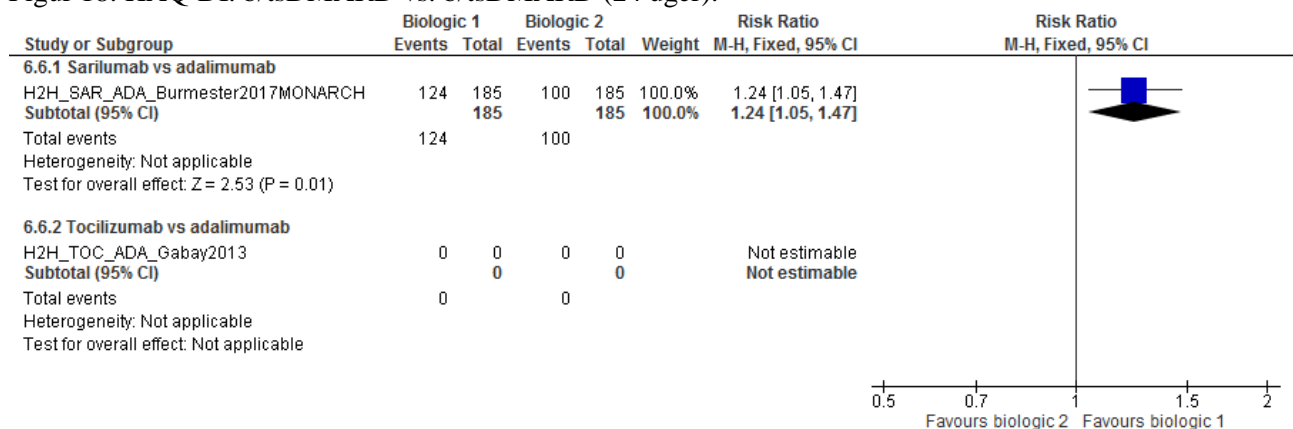
Effektmålet er beskrevet ved klinisk spørgsmål 1.

Det er kun muligt at vurdere sarilumab vs. adalimumab for dette effektmål (se figur 18). Sarilumab har bedre effekt end adalimumab i ét studie (moderat evidenskvalitet på grund af *inconsistency*. Se bilag 17).

De supplerende studier vedrørende baricitinib og tofacitinib rapporterede kun effektmålet som en gennemsnitlig ændring fra *baseline*.

Fagudvalget vurderer, at sarilumab har bedre effekt på HAQ-DI end adalimumab, men at det ikke er muligt at differentiere mellem de øvrige vurderede lægemidler for dette effektmål.

Figur 18: HAQ-DI. b/tsDMARD vs. b/tsDMARD (24 uger).



Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 3

På baggrund af studierne, der sammenligner lægemidlerne med placebo, mener fagudvalget, at der ikke kan differentieres mellem adalimumab og certolizumab. På baggrund af de direkte sammenligninger vurderer fagudvalget, at sarilumab og tocilizumab har bedre effekt på ACR50 end adalimumab og HAQ-DI for sarilumab. De to supplerende studier vedrørende tofacitinib og baricitinib indikerer, at lægemidlerne har god effekt sammenlignet med henholdsvis adalimumab og baricitinib i kombinationsbehandling.

Med de definerede inklusionskriterier, er der ikke fundet studier, der undersøger etanercepts effekt. På baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidlet vurderes, at det kan anvendes på linje med andre 1. injelægemidler.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem etanercept, tocilizumab, baricitinib, sarilumab eller tofacitinib, alle som monoterapi. Disse lægemidler er altså klinisk

ligestillede og kan anvendes til patienter, der ikke tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs i monoterapi.

Denne vurdering er, grundet det meget sparsomme evidensgrundlag, næsten udelukkende baseret på fagudvalgets kliniske erfaring og ekspertise.

4.4 Er der klinisk betydnende forskelle på de tilgængelige lægemidler i monoterapi til behandling af patienter med RA, som skal skifte behandling fra et bDMARD eller tsDMARD?

4.4.1 Udvalgelse af litteratur

Litteraturudvælgelsen til besvarelse af dette spørgsmål adskiller sig kun fra klinisk spørgsmål 1, 2 og 3 i henseende til patientpopulationen. Patienterne i de inkluderede studier skulle have modtaget behandling med minimum ét b/tsDMARD (bioerfarne), og interventionen og komparator skulle gives alene (monoterapi).

Der blev ikke fundet studier til besvarelse af dette spørgsmål. Besvarelsen af dette spørgsmål er derfor alene baseret på ekstrapolering fra klinisk spørgsmål 3 samt fagudvalgets kliniske ekspertise og erfaring.

4.4.2 Studie- og populationskarakteristika

Der blev ikke fundet studier til besvarelse af spørgsmålet.

4.4.3 Resultater per effektmål

Der blev ikke fundet studier til besvarelse af spørgsmålet.

Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 4

Fagudvalget vurderer, at resultaterne vedrørende klinisk spørgsmål 3 kan overføres til denne population. På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem etanercept, tocilizumab, baricitinib, sarilumab eller tofacitinib, alle som monoterapi. Disse lægemidler er altså klinisk ligestillede og kan anvendes til patienter, der tidligere er behandlet med bDMARDs eller tsDMARDs i monoterapi.

5 Evidensens kvalitet

Langt størstedelen af evidensen baserer sig på studier, der sammenligner de relevante lægemidler med placebo/placebo+csDMARD, og kun en mindre del er direkte sammenligninger af to eller flere af de relevante lægemidler.

Risk of bias

Generelt er der lav risiko for bias i de individuelle studier (se bilag 11-13).

Inconsistency

De inkluderede direkte sammenligninger blev generelt nedgraderet for dette domæne, da de fleste sammenligninger kun inkluderede ét studie. Der var dog to studier for tofacitinibs sammenligning med adalimumab for klinisk spørgsmål 1, og for denne blev der ikke nedgraderet (se bilag 14 og 17).

De fleste inkluderede indirekte sammenligninger blev nedgraderet for dette domæne på grund af heterogenitet i en eller flere af de indirekte sammenligninger ($I^2 > 50\%$) (se bilag 15 og 16).

Indirectness

De inkluderede direkte sammenligninger blev ikke nedgraderet for dette domæne (se bilag 14 og 17).

De inkluderede indirekte sammenligninger blev nedgraderet for dette domæne (se bilag 15 og 16).

Imprecision

De inkluderede direkte sammenligninger blev generelt nedgraderet for dette domæne, da konfidensintervallerne var brede, og den nedre eller øvre grænse for CI overskred væsentlighedskriteriet for merværdi (se bilag 14 og 17).

De inkluderede indirekte sammenligninger blev ligeledes generelt nedgraderet for dette domæne, da konfidensintervallerne var brede, og den nedre eller øvre grænse for CI overskred væsentlighedskriteriet for merværdi (se bilag 15 og 16).

For de narrative sammenligninger er der ikke foretaget en systematisk vurdering af evidensens kvalitet, da disse er baseret på en vurdering af parvise metaanalyser af lægemidlerne sammenlignet med enten placebo eller placebo+csDMARD præsenteret i forest plots. Placebo/placebo+csDMARD er ikke en relevant komparator, og derfor vil en vurdering af evidensens kvalitet for sammenligninger med disse ikke bidrage med relevant information i forhold til evidensens kvalitet for de ønskede sammenligninger (b/tsDMARD vs. b/tsDMARD). Derfor er evidensens kvalitet vanskelig at vurdere efter GRADE-metoder, og for de narrative sammenligninger er dette ikke gjort. Fagudvalget vurderer, at dette forhold ikke påvirker konklusionerne i denne behandlingsvejledning.

6 Øvrige forhold

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold, herunder:

- Patientværdier og præferencer
- Særlige patientpopulationer
- Kriterier for igangsætning af behandling

- Behandlingsmål
- Screening og sikkerhed
- Monitorering af effekt og bivirkninger
- Dosisreduktion og seponering af behandling ved remission
- Kriterier for skift af behandling.

6.1 Patientværdier og præferencer

I protokollen er angivet, at der under udarbejdelsen af anbefalingerne vil blive taget højde for patienternes værdier og præferencer.

Der er derfor foretaget en systematisk litteratursøgning (se bilag 6 og 7). Blandt de identificerede studier blev der identificeret fem relevante studier; to internationale kvalitative synteser [21,22] og tre danske studier [23–25]. Derudover har medicinrådets sekretariat udført to uddybende fokusgruppeinterviews med i alt 15 patienter. Deltagerne var identificeret gennem Gigtforeningen og var alle patienter i biologisk behandling for RA.

Patienters oplevelse af sygdommen

RA manifesterer sig også psykologisk og socialt blandt patienterne. Patienter med aktiv RA rapporterer, at de ikke kan vide, om deres tilstand i relation til smerte og træthed forværres, forbedres eller vil være stabil fra den ene dag til anden [21]. Usikkerheden omhandler især ømme led og smerter, der kan blusse op på uforudsigelig vis med variationer i progression, sværhedsgrad og hvilke kroppsdele, der bliver berørt. Smerte- og træthedssymptomer kan være forbundet med en oplevelse af, at patienternes personlige ressourcer bliver reduceret. Dette medfører i varierende grad, at patienters daglige funktionsniveau, familieliv og sociale liv begrænses af og tilpasses til sygdommens aktivitet, herunder at arbejdsliv nedtrappes eller helt opgives [21,23].

Patienter med RA beskriver generelt et ambivalent forhold til medicinsk behandling [22–24]. På den ene side opleves medicinsk behandling som en fundamental forudsætning for et velfungerende liv [22,24]. På den anden side er medicinen forbundet med oplevelser af usikkerhed vedrørende effekt og langsigtede bivirkninger. Medicinske indlægssedler, der oplister potentielle bivirkninger af en given behandling, er en informationskilde, hvor patienter både finder information om egen behandling og grunde til bekymring vedrørende behandlingens bivirkninger [22,24]. Denne usikkerhed kan være medvirkende til, at patienter er mindre tilbøjelige til at tage deres medicin som ordineret. En afgørende faktor for compliance i forhold til medicinsk behandling er kontinuerlig information og dialog med de sundhedsprofessionelle teams på hospitalerne.

Patienters syn på skift mellem medicinske behandlinger

Ifølge litteraturen og fokusgrupperne er der en række forhold, der giver anledning til konkrete bekymringer blandt patienter vedrørende skift eller pausering af medicinske behandlinger [22]. Skift og pausering fx på grund af manglende effekt, graviditetsønske, infektioner eller kirurgisk indgreb kan medføre, at patienter frygter, at deres tilstand forværres. Skift til et lægemiddel, der efterfølgende viser sig ineffektivt, eller medfører uacceptable bivirkninger, forlænger utrygheden, da et tredje lægemiddel i så fald skal indkøbes. Medicinrådets fokusgrupper indikerer, at også skift til biosimilære lægemidler kan være forbundet med

utryghed. Utrygheden omkring medicinskift illustrerer vigtigheden af, at patienter er velinformerede uanset anledning til skiftet.

Patientpræferencer vedr. administrationsformer

Et dansk studie fra 2014 har undersøgt 142 patienters præferencer vedr. forskellige administrationsformer anvendt til biologisk behandling af RA [25]. Studiet viste, at en lille majoritet af patienter foretrak subkutan behandling frem for intravenøs behandling (56 procent vs. 44 procent). Heraf foretrak mellem 70 og 85 procent af de biologisk behandlede patienter den administrationsform, de aktuelt blev behandlet med.

De uddybende fokusgruppeinterviews peger på, at patienter har en række individuelle begrundelser for, hvilken administrationsform og -frekvens de foretrækker. For eksempel påpegede nogle patienter, at i.v.-behandling på hospitalet havde den fordel, at patienten ved samme anledning kunne komme i dialog med sundhedspersonalet. Andre fremhævede, at selvinjektion med sprøjte i forhold til pen, giver dem kontrol med smerten i forbindelse med injektionen af lægemidlet, mens andre patienter ikke er trykke ved brug af nåle og foretrækker i.v.-behandling, hvor de ikke skal stikke sig selv.

Fagudvalgets vurdering

Fagudvalget vurderer, at ovenstående ikke giver anledning til differentierede anbefalinger mellem enkelte lægemidler eller administrationsformer. Fagudvalget finder anledning til at påpege vigtigheden af, at patienterne er velinformerede og inddrages i beslutningen omkring administrationsform, såfremt der findes mere end én administrationsform for lægemidlet.

6.2 Særlige patientpopulationer

Fagudvalget ser på gravide, ammende og børn af TNF-hæmmerbehandlede mødre som patientpopulationer, der skal tages særligt hensyn til.

På baggrund af en systematisk litteraturoversigt publicerede en international EULAR-arbejdsgruppe i februar 2016 opdaterede rekommandationer vedrørende anvendelse af syntetiske og biologiske DMARDS ved aktive inflammatoriske gigtssygdomme, før og under graviditet, samt ved amning [26].

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at Dansk Reumatologisk Selskab i 2018-2019 udarbejder en national behandlingsvejledning (NBV) vedrørende graviditet og amning for patienter i behandling for RA. Fagudvalget vil således opdatere afsnittet vedrørende graviditet og amning, når denne foreligger.

Graviditet og biologisk behandling [26–29]

Overordnet

- Iværksættelse af csDMARD og b/tsDMARD til kvinder i fertil alder bør altid være forudgået af samtale omkring familieplanlægning. Graviditet bør planlægges, mens artritten er i remission.

- Biologisk behandling under graviditet skal være en konferencebeslutning truffet på/i samråd med højt specialiseret enhed og være forudgået af omhyggelig rådgivning af patient og partner ved reumatologisk og obstetrisk speciallæge.
- Der er publiceret over 2000 første trimester ekspositioner for TNF-hæmmere, færrest på golimumab. Der foreligger ikke særskilte data på biosimilære biologiske lægemidler.
- Behandling med TNF-hæmmere kan fortsætte indtil graviditeten konstateres, hvorfra behandling generelt anbefales seponeret.
- Der foreligger kun begrænset dokumentation vedrørende andre biologiske behandlinger end TNF-hæmmere, og patienter med graviditetsønske bør skiftes til andet lægemiddel før konception.

Bionaive patienter med moderat til høj sygdomsaktivitet, som påtænker graviditet, og hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder

- Vælg certolizumab eller etanercept.
- Der er en rimelig mængde betryggende data (omkring 5-800 eksponerede levendefødte) for anvendelse af disse to TNF-hæmmere under graviditeten uden tegn på overhyppighed af misdannelser.
- Certolizumab og etanercept passerer i væsentlig ringere grad placenta end de øvrige TNF-hæmmere.

Ved konstateret graviditet

- Som udgangspunkt bør behandlingen – uanset den specifikke TNF-hæmmer - seponeres ved konstateret graviditet.
- Ved moderat til høj sygdomsaktivitet, og hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, kan TNF-hæmmere genoptages eller fortsættes i graviditeten op til uge 20. Dosisreduktion/intervaløgning skal overvejes efter uge 20.
- Ved svær sygdomsaktivitet og/eller truet organ (f.eks. synstab som følge af uvitis) kan TNF-hæmmer overvejes anvendt i hele graviditeten.
- En effektiv og veltolereret TNF-hæmmerbehandling bør ikke ændres (til certolizumab eller etanercept).

Amning [26]

TNF-hæmmere kan benyttes under amning.

Den systemiske tilgængelighed af disse store molekyler efter enteral administration er meget lav. I de få foreliggende studier er der detekteret minimal koncentration af TNF-hæmmere i brystmælk.

For golimumab foreligger der dog ingen data.

Vacciner [26,29]

Levende/levende svækkede vacciner (MFR, varicella, Gul feber, BCG, Herpes zoster og Typhus – oral vaccine) anbefales ikke givet til børn af TNF-hæmmerbehandlede mødre (hvis de er behandlede efter uge 22) i det første leveår. Børnene kan følge det øvrige vaccinationsprogram.

Infektioner

Til patienter med kendt øget infektionsrisiko bør præparater med kort halveringstid (hyppig administration) anvendes.

6.3 Kriterier for igangsætning af behandling

Beslutning om behandling med biologiske lægemidler træffes ved en ekspertvurdering (se nedenfor) af patientens diagnose, sygdomsstatus og behandlingserfaring. Biologisk behandling kan tilbydes, såfremt følgende fire delkriterier alle er til stede:

1. Aktuel og vedvarende (> 3 måneder) høj sygdomsaktivitet dokumenteret ved mindst to på hinanden følgende konsultationer eller behandlingsmål for remission/lav sygdomsaktivitet ikke er opnået ved højst 6 måneder, dokumenteret ved hyppige kontroller (hver 1 til 3 måneder).
2. Ekspertvurderet inflammatorisk aktiv og derved forventet reversibel sygdom.
3. Behandlingserfaring med kombinationsbehandling, primært fortrukne er triple csDMARD-terapi (MTX og salazopyrin og hydroxychloroquin) i relevant dosering [30,31]. Ved brug af MTX tages stilling til optimeret oral eller subkutan administration op til 25 mg/uge under hensyntagen til effekt og bivirkninger [32,33].
4. Temporær behandling med glukokortikoid systemisk eller som intraartikulær injektion er afprøvet.

Denne strategi er i overensstemmelse med såvel EULAR som nationale guidelines [4,34]. Ovennævnte delkriterier kan fraviges i følgende situationer:

- a) Serielle røntgenoptagelser viser signifikant, aktuel og klinisk betydende progressiv, erosiv sygdom uanset *disease activity score* målt på 28 led og med *C reactive protein* (DAS28CRP) (delkriterium 1 fraviges, men ikke 2, 3 og 4). Det afgøres ved ekspertvurdering, om den observerede røntgenologiske progression er signifikant og klinisk betydende. Serielle røntgenoptagelser af hænder og fødder skal udføres ved ordination og 1 år efter en påbegyndt ny behandling. Serielle røntgenoptagelser som er udført med flere års mellemrum og under forskellige behandlingsregimer, og som viser erosiv progression, kan ikke isoleret set begrunde biologisk behandling.
- b) Kontinuerlig (adskillige måneder) systemisk brug af glukokortikoid ækvipotent med $\geq 7,5$ mg prednisolon/døgn hos patient som opfylder delkriterium 2, 3 og 4, men ikke nødvendigvis delkriterium 1, og hvor biologisk behandling forventes at nedbringe/ophøre forbrug af glukokortikoid.

6.4 Behandlingsmål

Defineres ved stabil lav *disease activity score* (LDAS) eller ingen sygdomsaktivitet (remission) og tillige fravær af radiologisk progression. Behandlingsmålet kan desuden være at reducere et eventuelt længerevarende prednisolonbehov til $\leq 7,5$ mg/døgn eller tilsvarende forbrug af andet glukokortikoid. Behandlingsmålet ekspertvurderes tillige.

Ekspertvurdering

En ekspertvurdering er obligatorisk ved behandling med b/tsDMARD. En ekspert er i denne sammenhæng en speciallæge i reumatologi, som har stor erfaring med brug af b/tsDMARDs. En ekspertvurdering er tillige en konferenceaktivitet i et fagligt miljø med deltagelse af flere reumatologer, og hvor behandling med b/tsDMARDs er daglig rutine. Ekspertvurderingen tager udgangspunkt i den enkelte patients sygehistorie, prognostiske risikoprofil, behandlingserfaring, radiografiske data og aktuelle symptomer, samt tegn på sygdomsaktivitet.

Givet disse oplysninger ekspertvurderes det, om den pågældende patient er inflammatorisk aktiv og derved kan forventes at respondere på biologisk behandling, og om denne forventes tolereret. Ekspertvurdering skal foreligge ved ordination, dosisjustering, seponering og skift af biologisk behandling.

6.5 Screening og sikkerhed

Patienterne bør inden behandlingsstart screenes for latent tuberkulose, kronisk viral hepatitis og andre kroniske infektioner. Før og under biologisk behandling foretages regelmæssig klinisk og paraklinisk kontrol, som beskrevet i den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Reumatologisk Selskab (DRS) [4].

6.6 Monitorering af effekt og bivirkninger

Vurdering af behandlingseffekt

Det anbefales, at ændringer i *disease activity score* (DAS) og opnåelse af LDAS eller DAS-remission og radiologisk non-progression primært benyttes til vurdering af behandlingseffekt.

Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger

Alle patientforløb rapporteres til den kliniske database DANBIO. Dokumentation sikres før behandling, ved behandlingsstart og igen efter 12-16 uger med henblik på behandlingsrespons. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol, dog som minimum årligt.

6.7 Dosisreduktion og seponering af behandling ved remission

Der foreligger publicerede studier, som har undersøgt nedtrapning og/eller seponering af biologisk behandling hos patienter med RA [35–37]. Senest undersøgte et dansk studie dosisreduktion og udtrapning hos 143 patienter behandlet med forskellige b/tsDMARDs og i stabil remission i mindst et år [38]. Resultaterne bekræftede fund fra internationale studier, nemlig at mange patienter i stabil remission kan reduceres i dosis af biologisk behandling, men at kun få helt kan ophøre med behandlingen uden at få flare-ups. Disse data er endnu ikke publiceret i et fagfællebedømt tidsskrift, men fremlagt ved seneste EULAR

konference. Ligeledes anføres det i de seneste guidelines fra EULAR, at hos patienter i stabil remission kan dosisreduktion af b/tsDMARD overvejes, især hvis patienten samtidig får csDMARD [34].

Der er ikke fundet sikre prædiktive indikatorer for, hvilke patienter der med størst sandsynlighed kan dosisreduceres, men det ser ud til, at patienter med auto-antistoffer tolererer dosisreduktion/seponering dårligere. Fagudvalget kan ikke opstille entydige kriterier for selektion af patienter til igangsætning af dosisreduktion på baggrund af den eksisterende evidens.

Fagudvalget anbefaler, at såfremt dosisreduktion foretages hos RA-patienter, skal de tilhøre gruppen af patienter med remission i mindst 12 måneder (uden anvendelse af glukokortikoid) dokumenteret ved flere kliniske kontroller. Ved dosisreduktion skal patienterne kontrolleres tæt og være velinformerede om risikoen for flare-up og symptomer samt handling herpå.

Abrupt seponering anbefales ikke.

6.8 Kriterier for skift af behandling og valg af lægemiddel

Opnår patienten ved en given biologisk behandling ikke det definerede behandlingsmål (som defineret i afsnit 6.4) inden tre til fire måneder (primært behandlingssvigt), eller aftager effekten efter initialt klinisk respons (sekundært behandlingssvigt), skal den fortsatte behandling revurderes.

Hvis det vurderes, at patienten skal skifte behandling fra et b/tsDMARD til et andet, gælder at:

- for patienter, som har oplevet primært eller sekundært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, gentages behandling med lægemidlet ikke.
- for patienter, som har oplevet primært behandlingssvigt på et b/tsDMARD, bør lægemidler med anden virkningsmekanisme anvendes. Dermed kan patienter med sekundært behandlingssvigt behandles med et andet lægemiddel med samme virkningsmekanisme.
- for patienter, som har oplevet intolerans/toxicitet på et b/tsDMARD, kan præparater med samme virkningsmekanisme forsøges.

For patienter som er i kombinationsbehandling med csDMARDs og b/tsDMARD, hvor csDMARD-terapi må opgives pga. bivirkninger, men hvor der er god effekt af behandlingen med b/tsDMARD. Her anbefaler fagudvalget at fortsætte med den iværksatte b/tsDMARD.

7 Klinisk sammenligningsgrundlag

Fagudvalgets skøn (på baggrund af tilgængelige DANBIO-data) vedr. patientpopulationerne er angivet i tabel 4.

Fagudvalgets skøn på baggrund af tilgængelige DANBIO-data	Incidens/år	Prævalens
Nye patienter (bionative)	250-500	Ca. 5.000
Skifte patienter	Ca. 1.000	

Tabel 4: Patientantal.

De ligestillede lægemidler (se konklusionerne på de kliniske spørgsmål og Medicinrådets anbefalinger) er ligestillede i doseringerne og formuleringerne angivet i tabel 5.

Lægemiddel*	Initial behandling †	Vedligeholdelsesbehandling
abatacept, subkutan regime <u>uden induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen)		125 mg s.c. hver uge
abatacept, subkutan regime <u>med i.v. induktion</u> (forfyldt sprøjte/pen)	500 mg i.v. til pt. < 60 kg 750 mg i.v. til pt. 60-100 kg 1000 mg i.v. til pt. > 100 kg dag 0	125 mg s.c. hver uge Første injektion dag 0
abatacept, intravenøst regime	500 mg i.v. til pt. ≤ 60 kg 750 mg i.v. til pt. 60-100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg uge 0, 2 og 4	500 mg i.v. til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg hver 4. uge
tofacitinib, oralt regime		5 mg x 2 p.o. hver dag
baricitinib, oralt regime		4 mg p.o. hver dag
etanercept, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)		50 mg s.c. hver uge

infliximab, intravenøst regime	3 mg/kg legemsvægt i.v. uge 0, 2 og 6	3 mg/kg legemsvægt i.v. hver 8. uge, dosistitrering ved behov
infliximab, intravenøst regime	4,5 mg/kg legemsvægt i.v. uge 0, 2 og 6	4,5 mg/kg legemsvægt i.v. hver 8. uge, dosistitrering ved behov
infliximab, intravenøst regime	3 mg/kg legemsvægt i.v. uge 0 og 2 4,5 mg/kg legemsvægt i.v. uge 6 6 mg/kg legemsvægt i.v. uge 12	6 mg/kg legemsvægt i.v. hver 8. uge, dosistitrering ved behov
adalimumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)		40 mg s.c. hver 2. uge
certolizumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)	400 mg s.c. uge 0, 2 og 4	200 mg s.c. hver 2. uge eller 400 mg s.c. hver 4. uge
golimumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)		50 mg s.c. 1 gang om måneden på samme dato.
anakinra, subkutan regime		100 mg s.c. hver dag på samme tidspunkt
rituximab, intravenøst regime	1000 mg i.v. uge 0 og 2	Regimet gentages hver 6. til 12. måned
tocilizumab, intravenøst regime		8 mg/kg legemsvægt i.v., dog højst 800 mg, hver 4. uge
tocilizumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte)		162 mg s.c. hver uge
sarilumab, subkutan regime (forfyldt sprøjte/pen)		200 mg s.c. hver 2. uge.
*Lægemidlerne er angivet i ATC-nr. orden. †Kun angivet hvor den initiale behandling adskiller sig fra vedligeholdelsesbehandlingen.		

Tabel 5: Doseringstabel.

De mængder af de ligestillede lægemidler som vil blive sammenlignet (sammenligningsgrundlaget) i forbindelse med udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen er angivet i tabel 6.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- Ovenstående regimer (evt. induktionsbehandling + vedligeholdelsesbehandling).
- En behandlingsperiode på 18 måneder (78 uger/546 dage) som fagudvalget estimerer er den gennemsnitlige behandlingsvarighed før præparatskift.
- En gennemsnitsvægt for RA-patienter på 73,9 kg (baseret på data fra DANBIO)

Lægemiddel, formulering *	Sammenligningsgrundlag for 18 måneder inklusive induktion	Antal doser for 18 måneder inklusive induktion
L04AA24 abatacept, s.c. formulering	78 forfyldte sprøjter eller penne à 125 mg	78
L04AA24 abatacept, s.c. formulering med induktion	78 forfyldte sprøjter eller penne à 125 mg + 3 hætteglas à 250 mg	78 s.c. 1 i.v.
L04AA24 abatacept, i.v. formulering	61,5 hætteglas à 250 mg	20,5
L04AA29 tofacitinib, oral administration	1.092 tabletter à 5 mg	1.092
L04AA37 baricitinib, oral administration	546 tabletter à 4 mg	546
L04AB01 etanercept, s.c. formulering	78 forfyldte sprøjter eller penne à 50 mg	78
L04AB02 infliximab (3 mg/kg), i.v. formulering	24,39 hætteglas à 100 mg	11
L04AB02 infliximab (4,5 mg/kg), i.v. formulering	36,58 hætteglas à 100 mg	11
L04AB02 infliximab (6 mg/kg), i.v. formulering	44,34 hætteglas à 100 mg	11,25
L04AB04 adalimumab, s.c. formulering	39 forfyldte sprøjter eller penne à 40 mg	39
L04AB05 certolizumab, s.c. formulering†	42 forfyldte sprøjter eller penne à 200 mg	21
L04AB06 golimumab, s.c. formulering	18 forfyldte sprøjter eller penne à 50 mg	18

L04AC03 anakinra s.c. formulering	546 forfyldte sprøjter à 100 mg	546
L01XC02 rituximab, i.v. formulering	12 hætteglas à 500 mg	6
L04AC07 tocilizumab, s.c. formulering	78 forfyldte sprøjter à 162 mg	78
L04AC07 tocilizumab, i.v. formulering	28,821 hætteglas à 400 mg eller 57,642 hætteglas à 200 mg eller 144,104 hætteglas à 80 mg	19,5
L04AC14 sarilumab, s.c. formulering	39 forfyldte sprøjter eller penne af 200 mg	39
*Lægemidlerne er angivet i ATC-nr. orden. †Beregninger for certolizumab er foretaget på baggrund af doseringen 200 mg s.c. hver anden uge.		

Tabel 6: Sammenligningsgrundlag.

Derudover vil lægemiddelrekommandationen basere sig på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag værdisættes det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er beskrevet herunder.

I tabel 7 beskrives fagudvalgets vurdering af forskelle i behandlingsforløb for de tre forskellige administrationsformer.

	Intravenøs	Subkutan	Oral
Arbejdstid	Administreres af sygeplejerske	Udleveres af sygeplejerske på afdeling eller af farmakonom ved sygehusapotek Undervisning af patienter Registrering af udlevering	Udleveres af sygeplejerske på afdeling eller af farmakonom ved sygehusapotek Registrering af udlevering
Patientomkostninger	Transport til hospital (inkl. parkering) Mistet arbejdsfortjeneste, skal blive på hospitalet længere tid efter de første par behandlinger	Transport til hospital (inkl. parkering) Mistet arbejdsfortjeneste Afhentning af lægemiddel ca. hver 8. uge på afdelingen/sygehusapotek (inkl. ventetid til aflevering)	Transport til hospital (inkl. parkering) Mistet arbejdsfortjeneste Afhentning af lægemiddel ca. hver 8. uge på afdelingen/sygehusapotek (inkl. ventetid til aflevering)

Undersøgelser, analyser og monitorering			
Co-medicinering			
Bivirkninger	Infusionsreaktioner (Reaktion ved indstikssted, hævelse/kløe i munden)	Injektionsreaktioner (Reaktion ved indstikssted, svie)	Oralt administrerede lægemidler er nye i dansk praksis, fagudvalget er ikke bekendt med bivirkninger relateret til administrationsformen
Spild	Mindre spild når administration foregår på hospitalet Det kræver ressourcer at overvåge, at der ikke er spild	Mere spild når patienten får medicin med hjem (bortkommet medicin etc.)	Mere spild når patienten får medicin med hjem (bortkommet medicin etc.)
Andet	Plads og udstyr kan være et problem Antal infusionspladser Antal infusionspumper	Ved skift – tidligere udleveret lægemiddel, der ikke længere kan bruges	Ved skift – tidligere udleveret lægemiddel, der ikke længere kan bruges

Tabel 7: Forskelle i behandlingsforløb afhængig af administrationsform.

Nedenfor beskrives fagudvalgets vurdering af forskelle i behandlingsforløb afhængig af lægemiddel. Hvis et lægemiddel ikke er nævnt, har fagudvalget ikke vurderet, at der er forskelle, som ikke er relateret til administrationsformen.

Tofacitinib, baricitinib og sarilumab

- Undersøgelser, analyser og monitorering:
 - Monitorering af lipidstatus og opfølgning.

Rituximab

- Undersøgelser, analyser og monitorering:
 - Monitorering af immunoglobuliner.
- Andet:
 - Præmedicinering med paracetamol, antihistamin og steroid en time før infusion.

8 Forkortelser

ACR:	<i>Assumed Control Group Risk</i>
ACR50:	<i>American College of Rheumatology 50 % response</i>
ATC:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
bDMARD:	<i>Biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
CI:	<i>Confidence Interval</i>
csDMARD:	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
CRP:	<i>C-Reaktivt Protein</i>
DANBIO:	<i>Dansk reumatologisk kvalitets- og forskningsdatabase</i>
DAS:	<i>Disease Activity Score</i>
DMARD:	<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESR:	<i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
i.v.:	<i>Intravenøs</i>
KRIS:	<i>Koordineringsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin</i>
MTX:	<i>Methotrexat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PBO:	<i>Placebo</i>
p.o.:	<i>Peroral</i>
RA:	<i>Reumatoid arthritis</i>
RADS:	<i>Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin</i>
RCT:	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
s.c.:	<i>Subkutan</i>
tsDMARD:	<i>Targeted Synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSS:	<i>Total Sharp Score</i>

9 Referencer

1. Baslund B. Leddegigt, oversigt [internet]. Sundhed.dk. 2016 [citeret 9. januar 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/leddegigt/leddegigt-oversigt/>
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J.* 2007;1:18–23.
4. Dansk Reumatologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis. Bd. 1. 2017.
5. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2017. 2018;
6. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2015. 2015.
7. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2013. 2013.
8. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2014. 2014.
9. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter - National Årsrapport 2016. 2016.
10. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32.
11. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
12. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
13. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.
14. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
15. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524–9.
16. Baena-Díez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufí M, Ramos R, Prieto-Alhambra D, Salvador-González B, et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart.* 2017;heartjnl-2017-311279.

17. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):536–42.
18. Rasmussen C, Knudsen SM, Hansen BB, Lindkvist R-M. Omkostninger til biologisk behandling af leddegigt. *Ugeskr Læger.* 2009;171(19):1585–90.
19. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017;390(10093):457–68.
20. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017;69(3):506–17.
21. Campbell R, Pound P, Morgan M, Daker-White G, Britten N, Pill R, et al. Evaluating meta-ethnography: systematic analysis and synthesis of qualitative research. *Health Technol Assess.* 2011;15(43):1–164.
22. Kelly A, Tymms K, Tunnicliffe DJ, Sumpton D, Perera C, Fallon K, et al. Patients' Attitudes and Experiences of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Qualitative Synthesis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):525–32.
23. Kristiansen TM, Primdahl J, Antoft R, Hørslev-Petersen K. Everyday life with rheumatoid arthritis and implications for patient education and clinical practice: a focus group study. *Musculoskeletal Care.* 2012;10(1):29–38.
24. Kristiansen TM, Primdahl J, Antoft R, Hørslev-Petersen K. It Means Everything: Continuing Normality of Everyday Life for People with Rheumatoid Arthritis in Early Remission. *Musculoskeletal Care.* 2012;10(3):162–70.
25. Huynh TK, Ostergaard A, Egsmose C, Madsen OR. Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:93–9.
26. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795–810.
27. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes after Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;
28. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017;76(2017):38–52.
29. Østensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(6):661–9.
30. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M, Baslund B, Jürgens G. Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1487–95.
31. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying

anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8).

32. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549–51.
33. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration. *Adv Ther.* 2016;33(3):369–78.
34. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;annrhumdis-2016-210715.
35. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2012–22.
36. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1428–37.
37. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):59–67.
38. Brahe C, Krabbe S, Østergaard M, Ørnberg L, Glinatsi D, Røgind H, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in remission in routine care – 2-year outcomes and identification of predictors. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Supplement):A70.
39. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):865–76.
40. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1907–15.
41. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2013;23(2):226–35.
42. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807–16.
43. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):28–38.
44. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate

- response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096–103.
45. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara C a, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30(12):2563–71.
 46. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400–11.
 47. KIM H-Y, LEE S-K, SONG YW, YOO D-H, KOH E-M, YOO B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR J Rheumatol.* 2007;10(1):9–16.
 48. van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, Wax S, Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1782–92.
 49. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35–45.
 50. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1062–8.
 51. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester G-R, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):927–34.
 52. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):88–95.
 53. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652–62.
 54. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1226–34.
 55. Keystone E, Heijde D Van Der, Mason D, Landewé R, Vollenhoven R Van, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3319–29.
 56. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):843–50.

57. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijstens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797–804.
58. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):552–60.
59. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014;24(5):715–24.
60. Keystone EC, Wang MM, Layton M, Hollis S, McInnes IB. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1630–5.
61. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253–9.
62. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1122–5.
63. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: A pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: Outcomes over 2 years. *BMJ Open.* 2012;2(6):1–9.
64. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):964–75.
65. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):789–96.
66. Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1143–56.
67. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: Results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):817–24.
68. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1075–86.
69. De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. Improving outcomes in tumour necrosis factor α treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Pain Medicine.* 2006;48(2):129–35.

70. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* (London, England). 1999;354(9194):1932–9.
71. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2015;67(6):1424–37.
72. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug the. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968–80.
73. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, Lee JS, Bernasconi C. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R204.
74. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structu. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):609–21.
75. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2817–29.
76. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* (London, England). 2008;371(9617):987–97.
77. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198–205.
78. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970–81.
79. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253–61.
80. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–19.
81. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10093):457–68.
82. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for

rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1114–23.

83. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* (London, England). 2009;374(9685):210–21.
84. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793–806.
85. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro G da R, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2017;69(2):277–90.
86. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–23.
87. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):508–16.
88. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805–11.
89. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):840–7.
90. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* (London, England). 2013;381(9877):1541–50.

10 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ulrik Tarp <i>Overlæge, dr.med.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Claus Rasmussen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke finde egnede kandidater, der ønsker at deltage i fagudvalget</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson <i>Konstitueret overlæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
Annette Schlemmer <i>Overlæge, MLP, lektor</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Anett Brøgger <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø</p> <p>+ 45 70 10 36 00</p> <p>medicinraadet@medicinraadet.dk</p>
<p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i></p> <p>Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig)</p> <p>Jane Skov, Nicoline Kerzel Duel og Lauge Neimann Rasmussen (projektdeltagere)</p> <p>Ilse Linde (koordinator)</p> <p>Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)</p> <p>Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)</p> <p>Tenna Bekker (teamleder)</p>

11 Bilag 2: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

- Søgeprofil** Der søges efter reumatoid arthritis generelt. Termer for reumatoid arthritis bliver kombineret med generiske navne og handelsnavne for de i protokollen angivne interventioner og komparatorer.
- Søgestrategi** Der søges i databaserne MEDLINE, Embase samt Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). For MEDLINEs vedkommende søges i alle tilgængelige deldatabaser, således at også referencer, som endnu ikke er MEDLINE-indekseret, bliver identificeret.
- Ved søgning i MEDLINE og Embase tilføjes filtre til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg (RCT), som anbefales til de enkelte databaser i Cochrane Handbook [1].
- I MEDLINE og Embase bliver resultaterne afgrænset til referencer på engelsk, dansk, norsk og svensk. I Embase og CENTRAL bliver referencer indekseret som conferenceabstracts ekskluderet fra det endelige søgeresultat.
- Informationskilder** Der gennemføres søgninger i følgende bibliografiske databaser:
- MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaserne Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update)
 - Embase via Ovid
 - CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via Cochrane Library

Referencer

1 Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [opdateret marts 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgængelig fra: <http://www.handbook.cochrane.org>

11.1 Søgning i CENTRAL

Søgning gennemført den 23. januar 2018

#	Søgestreng	Antal
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4823
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti*):ti,ab,kw	9789
3	#1 or #2	9970
4	[mh Infliximab]	487
5	(infliximab or remicade or "mab ca2" or "monoclonal antibody ca2" or "ca2 monoclonal antibody"):ti,ab,kw	1560
6	#4 or #5	1560
7	[mh Adalimumab]	326
8	(adalimumab or humira or "D2E7 antibody" or "antibody D2E7"):ti,ab,kw	1568
9	#7 or #8	1568

10	[mh "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"]	210
11	("interleukin 1 receptor antagonist protein" or anakinra or kineret or antril or "IL1 febrile inhibitor" or "febrile inhibitor and IL1" or IL-1Ra or "urine-derived IL1 inhibitor" or "IL1 inhibitor urine-derived" or "urine derived IL1 inhibitor" or "IL-1 inhibitor urine" or "IL 1 inhibitor urine" or "urine IL-1 inhibitor" or "interleukin 1 inhibitor urine"):ti,ab,kw	553
12	#10 or #11	553
13	[mh Abatacept]	120
14	(abatacept or CTLA4Ig or orenicia or LEA29Y or BMS224818 or BMS-224818 or "BMS 224818" or belatacept or "BMS 188667" or BMS-188667 or BMS188667 or CTLA-4-Ig or "cytotoxic t lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "cytotoxic t lymphocyte associated antigen infliximab immunoglobulin" or CTLA4-Ig or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4 Ig immunoconjugate" or "immunoconjugate CTLA4-Ig" or CTLA4-Fc or nulojix):ti,ab,kw	552
15	#13 or #14	552
16	[mh Rituximab]	475
17	(rituximab or rituxan or "idec c2b8" or "CD20 antibody rituximab" or "rituximab CD20 antibody" or mabthera or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC C2B8 antibody" or "IDEC-C2B8" or "IDEC C2B8" or GP2013):ti,ab,kw	2733
18	#16 or #17	2733
19	(golimumab or simponi or cnto-148 or "cnto 148"):ti,ab,kw	390
20	(tocilizumab or atlizumab or actemra or roactemra):ti,ab,kw	493
21	[mh "Certolizumab Pegol"]	80
22	(certolizumab\$ or cimzia or CDP870 or "cdp 870"):ti,ab,kw	340
23	#21 or #22	340
24	(tofacitinib* or tasocitinib or xeljanz or "CP 690,550" or CP690550 or CP-690550 or "CP 690550" or CP-690,550):ti,ab,kw	304
25	(baricitinib or olumiant or LY3009104 or INCB028050):ti,ab,kw	113
26	(sarilumab or kevsara):ti,ab,kw	70
27	(etanercept or enbrel or "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "TNFR-Fc Fusion Protein" or "Fusion Protein TNFR-Fc" or "Protein TNFR-Fc Fusion" or "TNFR Fc Fusion Protein" or TNR-001 or TNR001 or "TNR 001" or "001 TNR" or "TNT Receptor Fusion Protein" or TNTR-Fc):ti,ab,kw	1387
28	{or #6, #9, #12, #15, #18-#20, #23-#27}	8348
29	#3 and #28	2389
30	"conference abstract":pt	96394
31	#29 not #30 in Trials	1288

11.2 Søgning i MEDLINE via Ovid

Inkluderet periode: 1946 til den 22. januar 2018

Søgning gennemført den 22. januar 2018

#	Søgestreng	Antal
1	exp "Rheumatoid arthritis"/	116088
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$).ti,ab,kf.	112270
3	1 or 2	150197
4	Infliximab/	10029
5	(infliximab or remicade or "mab ca2" or "monoclonal antibody ca2" or "ca2 monoclonal antibody").ti,ab,kf.	11763
6	4 or 5	14196
7	Adalimumab/	4757
8	(adalimumab or humira or "D2E7 antibody" or "antibody D2E7").ti,ab,kf.	5942
9	7 or 8	7299
10	Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/	5138
11	("interleukin 1 receptor antagonist protein" or anakinra or kineret or antril or "IL1 febrile inhibitor" or "febrile inhibitor and IL1" or IL-1Ra or "urine-derived IL1 inhibitor" or "IL1 inhibitor urine-derived" or "urine derived IL1 inhibitor" or "IL-1 inhibitor urine" or "IL 1 inhibitor urine" or "urine IL-1 inhibitor" or "interleukin 1 inhibitor urine").ti,ab,kf.	6776
12	10 or 11	8634
13	Abatacept/	2871
14	(abatacept or CTLA4Ig or orenicia or LEA29Y or BMS224818 or BMS-224818 or "BMS 224818" or belatacept or "BMS 188667" or BMS-188667 or BMS188667 or CTLA-4-Ig or "cytotoxic t lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "cytotoxic t lymphocyte associated antigen infliximab immunoglobulin" or CTLA4-Ig or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4 Ig immunoconjugate" or "immunoconjugate CTLA4-Ig" or CTLA4-Fc or nulojix).ti,ab,kf.	2896
15	13 or 14	4214
16	Rituximab/	13128
17	(rituximab or rituxan or "idec c2b8" or "CD20 antibody rituximab" or "rituximab CD20 antibody" or mabthera or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC C2B8 antibody" or IDEC-C2B8 or "IDEC C2B8" or GP2013).ti,ab,kf.	19031
18	16 or 17	21362
19	Golimumab.nm.	516
20	(golimumab or simponi or cnto-148 or "cnto 148").ti,ab,kf.	863
21	19 or 20	988
22	Tocilizumab.nm.	1519
23	(tocilizumab or atlizumab or actemra or roactemra).ti,ab,kf.	2335
24	22 or 23	1323
25	Certolizumab Pegol/	532
26	(certolizumab\$ or cimzia or CDP870 or "cdp 870").ti,ab,kf.	934
27	25 or 26	365

28	Tofacitinib.nm.	489
29	(tofacitinib\$ or tasocitinib or xeljanz or "CP 690,550" or CP690550 or CP-690550 or "CP 690550" or CP-690,550).ti,ab,kf.	793
30	28 or 29	419
31	Baricitinib.nm.	46
32	(baricitinib or olumiant or LY3009104 or INCB028050).ti,ab,kf.	90
33	31 or 32	37
34	Sarilumab.nm.	18
35	(sarilumab or kevsara).ti,ab,kf.	49
36	34 or 35	17
37	Etanercept.nm.	5932
38	(etanercept or enbrel or "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "TNFR-Fc Fusion Protein" or "Fusion Protein TNFR-Fc" or "Protein TNFR-Fc Fusion" or "TNFR Fc Fusion Protein" or TNR-001 or TNR001 or "TNR 001" or "001 TNR" or "TNT Receptor Fusion Protein" or TNTR-Fc).ti,ab,kf.	6908
39	37 or 38	4291
40	6 or 9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24 or 27 or 30 or 33 or 36 or 39	54232
41	3 and 40	9923
42	exp Animals/ not Humans/	4817958
43	41 not 42	9765
44	"Randomized Controlled Trial".pt.	516776
45	"Controlled Clinical Trial".pt.	101776
46	randomi#ed.ab.	544126
47	placebo.ab.	210735
48	"Clinical Trials as Topic".sh.	202720
49	randomly.ab.	312536
50	trial?.ti,ab,kf.	964094
51	or/44-50	1695894
52	43 and 51	3019
53	Remove duplicates from 52	2489
54	limit 53 to (danish or english or norwegian or swedish)	2304

11.3 Søgning i EMBASE via Ovid

Inkluderet periode: 1974 til den 22. januar 2018

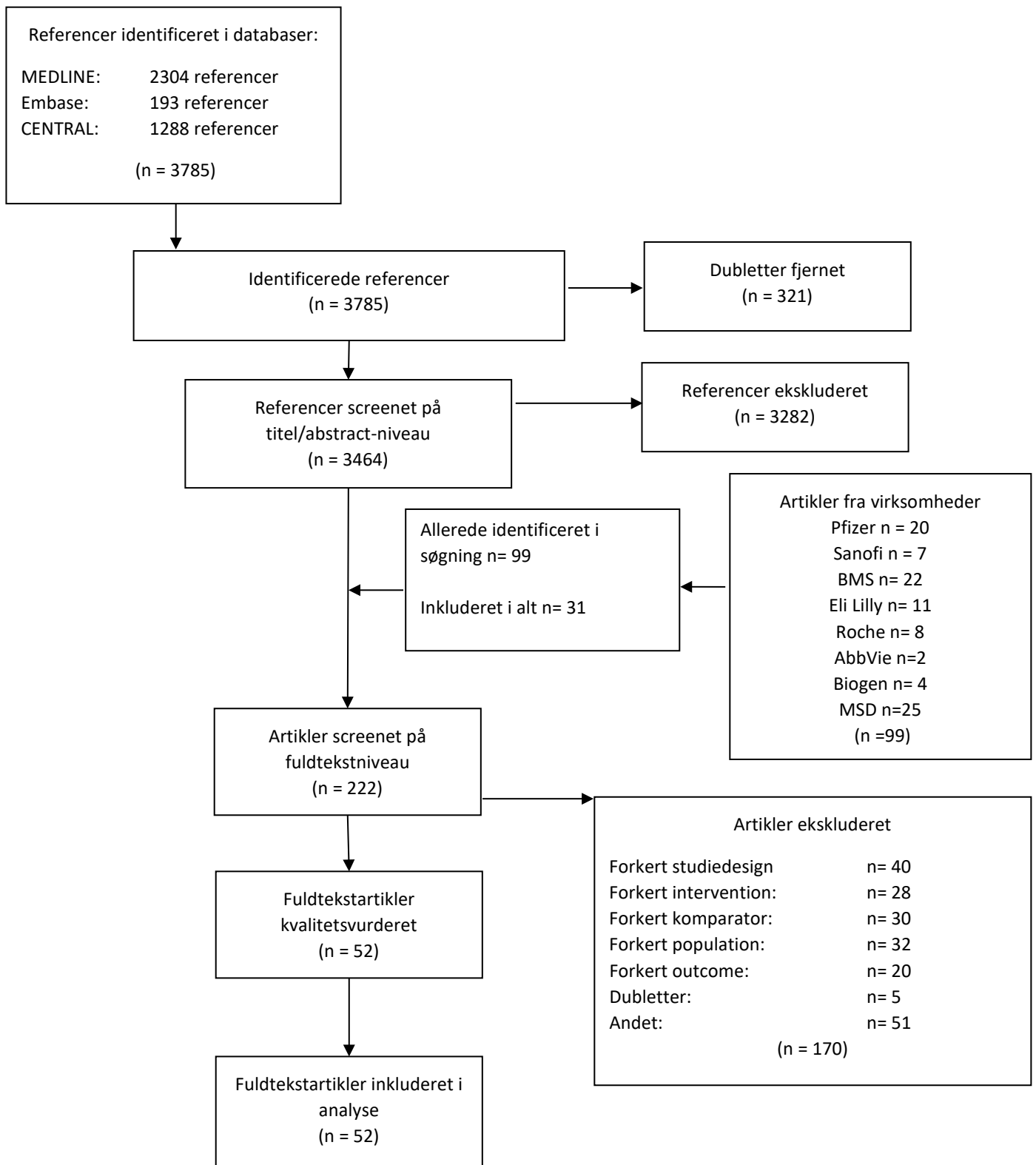
Søgning gennemført den 22. januar 2018

#	Searches	Results
1	exp "Rheumatoid arthritis"/	182778
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$).ti,ab,kw.	141049

3	1 or 2	202342
4	Infliximab/	41580
5	(infliximab or remicade or "mab ca2" or "monoclonal antibody ca2" or "ca2 monoclonal antibody").ti,ab,kw.	21318
6	4 or 5	42415
7	Adalimumab/	25388
8	(adalimumab or humira or "D2E7 antibody" or "antibody D2E7").ti,ab,kw.	13548
9	7 or 8	25887
10	Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/	11053
11	("interleukin 1 receptor antagonist protein" or anakinra or kineret or anril or "IL1 febrile inhibitor" or "febrile inhibitor and IL1" or IL-1Ra or "urine-derived IL1 inhibitor" or "IL1 inhibitor urine-derived" or "urine derived IL1 inhibitor" or "IL-1 inhibitor urine" or "IL 1 inhibitor urine" or "urine IL-1 inhibitor" or "interleukin 1 inhibitor urine").ti,ab,kw.	9022
12	10 or 11	15084
13	Abatacept/	7042
14	(abatacept or CTLA4Ig or orenicia or LEA29Y or BMS224818 or BMS-224818 or "BMS 224818" or belatacept or "BMS 188667" or BMS-188667 or BMS188667 or CTLA-4-Ig or "cytotoxic t lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "cytotoxic t lymphocyte associated antigen infliximab immunoglobulin" or CTLA4-Ig or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4 Ig immunoconjugate" or "immunoconjugate CTLA4-Ig" or CTLA4-Fc or nulojix).ti,ab,kw.	5605
15	13 or 14	9113
16	Rituximab/	62209
17	(rituximab or rituxan or "idec c2b8" or "CD20 antibody rituximab" or "rituximab CD20 antibody" or mabthera or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC C2B8 antibody" or IDEC-C2B8 or "IDEC C2B8" or GP2013).ti,ab,kw.	35566
18	16 or 17	64036
19	Golimumab/	4686
20	(golimumab or simponi or cnto-148 or "cnto 148").ti,ab,kw.	2540
21	19 or 20	4786
22	Tocilizumab/	7458
23	(tocilizumab or atlizumab or actemra or roactemra).ti,ab,kw.	4874
24	22 or 23	7815
25	Certolizumab Pegol/	4775
26	(certolizumab\$ or cimzia or CDP870 or "cdp 870").ti,ab,kw.	2440
27	25 or 26	5323
28	Tofacitinib/	2236
29	(tofacitinib\$ or tasocitinib or xeljanz or "CP 690,550" or CP690550 or CP-690550 or "CP 690550" or CP-690,550).ti,ab,kw.	1528
30	28 or 29	2407
31	Baricitinib/	414

32	(baricitinib or olumiant or LY3009104 or INCB028050).ti,ab,kw.	242
33	31 or 32	423
34	Sarilumab/	243
35	(sarilumab or kevzara).ti,ab,kw.	146
36	34 or 35	248
37	Etanercept/	26344
38	(etanercept or enbrel or "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or "TNFR-Fc Fusion Protein" or "Fusion Protein TNFR-Fc" or "Protein TNFR-Fc Fusion" or "TNFR Fc Fusion Protein" or TNR-001 or TNR001 or "TNR 001" or "001 TNR" or "TNT Receptor Fusion Protein" or TNTR-Fc).ti,ab,kw.	12284
39	37 or 38	27116
40	6 or 9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24 or 27 or 30 or 33 or 36 or 39	141151
41	3 and 40	29692
42	exp Animals/ not Humans/	10211621
43	41 not 42	14975
44	crossover procedure/	53959
45	double blind procedure/	145402
46	single blind procedure/	30143
47	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$ or trial?).ti,ab,kw.	2473622
48	or/44-47	2499418
49	43 and 48	3720
50	limit 49 to exclude medline journals	272
51	remove duplicates from 50	271
52	limit 51 to (danish or english or norwegian or swedish)	193

12 Bilag 3: PRISMA-flowdiagram for primærartikler



13 Bilag 4: Inkluderede artikler

1. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):865–76.
2. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1907–15.
3. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2013;23(2):226–35.
4. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807–16.
5. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):28–38.
6. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096–103.
7. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara C a, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30(12):2563–71.
8. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400–11.
9. KIM H-Y, LEE S-K, SONG YW, YOO D-H, KOH E-M, YOO B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR J Rheumatol.* 2007;10(1):9–16.
10. van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, Wax S, Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1782–92.
11. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35–45.
12. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1

- receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1062–8.
13. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester G-R, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):927–34.
 14. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):88–95.
 15. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652–62.
 16. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1226–34.
 17. Keystone E, Heijde D Van Der, Mason D, Landewé R, Vollenhoven R Van, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3319–29.
 18. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):843–50.
 19. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lujtens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797–804.
 20. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):552–60.
 21. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014;24(5):715–24.
 22. Keystone EC, Wang MM, Layton M, Hollis S, McInnes IB. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1630–5.
 23. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253–9.
 24. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1122–5.

25. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: A pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: Outcomes over 2 years. *BMJ Open*. 2012;2(6):1–9.
26. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):964–75.
27. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):789–96.
28. Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1143–56.
29. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: Results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):817–24.
30. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1075–86.
31. De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. Improving outcomes in tumour necrosis factor α treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Panminerva Med*. 2006;48(2):129–35.
32. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9194):1932–9.
33. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(6):1424–37.
34. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug the. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968–80.
35. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, Lee JS, Bernasconi C. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R204.
36. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structu. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):609–21.

37. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2817–29.
38. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet (London, England).* 2008;371(9617):987–97.
39. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):198–205.
40. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):970–81.
41. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253–61.
42. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–19.
43. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017;390(10093):457–68.
44. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1114–23.
45. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet (London, England).* 2009;374(9685):210–21.
46. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793–806.
47. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro G da R, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017;69(2):277–90.
48. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516–23.

49. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):508–16.
50. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805–11.
51. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840–7.
52. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet (London, England).* 2013;381(9877):1541–50.

14 Bilag 5: Ekskluderede artikler

1. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1653–61.
2. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Van Der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86–94.
3. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594–602.
4. Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH, Matucci-Cerinic M, Tang KL, Chevrier M, et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):657–66.
5. Eugen F, Gerd-R B. Is tocilizumab in combination with traditional DMARDs safe and effective for patients with active RA?. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5(3):128–9.
6. R-L C, Tao Y, Z-Y L, C-H H, W-H H. Efficacy and safety of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Chinese J new drugs*. 2011;20(2):152–155+166.
7. Fernandez-Lopez C, FJ B. ATTAIn study: efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF-alpha. *Reumatol Clin Supl*. 2006;1(2):34–43.
8. JE H, Kafka S, LH B, Matucci-Cerinic M, KL T, Chevrier M, et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin*. 2017;1–10.
9. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390–400.
10. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIB, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ra. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(10):2591–600.
11. Kivitz A, Olech E, Borofsky MA, Zazueta B, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Two-year Efficacy and Safety of Subcutaneous Tocilizumab in Combination with Disease-modifying Antirheumatic Drugs Including Escalation to Weekly Dosing in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(4):456–64.
12. Strand V, Burmester GR, Zerbini CAF, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):475–83.
13. Strand V, Reaney M, Chen C-I, Proudfoot CWJ, Guillonneau S, Bauer D, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD open*. 2017;3(1):e000416.

14. Furst DE, Shaikh SA, Greenwald M, Bennett B, Davies O, Luijtens K, et al. Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(2):151–60.
15. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2263–71.
16. Chen D-Y, Chou S-J, Hsieh T-Y, Chen Y-H, Chen H-H, Hsieh C-W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(4):310–9.
17. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition t. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12–9.
18. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T, RISING study. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):478–87.
19. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*. 1997;337(3):141–7.
20. Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein G V. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):592–8.
21. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, Chen Y-C, Gaich CL, DeLozier AM, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2017;3(1):e000410.
22. Gashi AA, Rexhepi S, Berisha I, Kryeziu A, Ismaili J, Krasniqi G. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic DMARDS (Rituximab and Etanercept). *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2014;68(1):51–3.
23. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1242–9.
24. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):785–93.
25. Keystone EC, Pope JE, Thorne JC, Poulin-Costello M, Phan-Chronis K, Vieira A, et al. Two-year radiographic and clinical outcomes from the Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):327–34.
26. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):216–21.
27. Gerlag DM, Hollis S, Layton M, Vencovský J, Szekanecz Z, Braddock M, et al. Preclinical and clinical investigation of a CCR5 antagonist, AZD5672, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3154–60.

28. Kang YM, Park Y-E, Park W, Choe J-Y, Cho C-S, Shim S-C, et al. Rapid onset of efficacy predicts response to therapy with certolizumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2018;1–10.
29. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1552–63.
30. Huizinga TWJ, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1626–34.
31. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(9):1119–28.
32. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zvillich SH, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD open.* 2016;2(2):e000308.
33. Smolen JS, Van Der Heijde DMFM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):702–10.
34. Siebuhr AS, Bay-Jensen AC, Leeming DJ, Plat A, Byrjalsen I, Christiansen C, et al. Serological identification of fast progressors of structural damage with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R86.
35. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zvillich SH, Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1150–8.
36. ZHANG F-C, HOU Y, HUANG F, WU D-H, BAO C-D, NI L-Q, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. *APLAR J Rheumatol.* 2006;9(2):127–30.
37. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2011;38(6):990–6.
38. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(12):1505–13.
39. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1853–61.
40. Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1535–40.

41. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;65(3):328–34.
42. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting DE, Xie L, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):694–700.
43. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomized controlled radiate study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2012;51(10):1860–9.
44. Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):381–9.
45. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998;41(12):2196–204.
46. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz P-Y, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):333–40.
47. Li Z, An Y, Su H, Li X, Xu J, Zheng Y, et al. Tofacitinib with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a Phase 3 randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(2):402–14.
48. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):614–24.
49. Østergaard M, Jacobsson LTH, Schaufelberger C, Hansen MS, Bijlsma JWJ, Dudek A, et al. MRI assessment of early response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1156–63.
50. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):413–6.
51. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):208.
52. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):617–29.
53. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1895–905.

54. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–86.
55. Schiff MH, von Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2174–7.
56. Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I, Bykerk VP, RESET Investigators. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET Trial. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2548–56.
57. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Citera G, Maldonado M, Massarotti E, et al. Reductions in disease activity in the AMPLE trial: clinical response by baseline disease duration. *RMD open*. 2016;2(1):e000210.
58. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):353–63.
59. Smolen JS, Han C, van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):823–7.
60. Weinblatt ME, Westhovens R, Mendelsohn AM, Kim L, Lo KH, Sheng S, et al. Radiographic benefit and maintenance of clinical benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results up to 1 year of the phase 3, randomised, multicentre, double blind, placebo cont. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2152–9.
61. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1238–46.
62. Smolen JS, Kay J, Matteson EL, Landewé R, Hsia EC, Xu S, et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1811–8.
63. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507.
64. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, Schlichting DE, Xie L, Carmack T, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):900–8.
65. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zvillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1031–41.
66. Kremer JM, Schiff M, Muram D, Zhong J, Alam J, Genovese MC. Response to baricitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to csDMARDs as a function of baseline characteristics. *RMD open*. 2018;4(1):e000581.
67. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid

- arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2013;381(9865):451–60.
68. Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus*. 2015;4(1):113.
 69. Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A, et al. Patient-Reported Outcomes From a Two-Year Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept and Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):907–13.
 70. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–70.
 71. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikaï E, Coteur G, van Vollenhoven R, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R170.
 72. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):709–14.
 73. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):622–32.
 74. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomi. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1020–30.
 75. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):917–28.
 76. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 we. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1488–95.
 77. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1129–35.
 78. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-bli. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2272–83.
 79. Pope J, Bingham CO, Fleischmann RM, Dougados M, Massarotti EM, Wollenhaupt J, et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):343.

80. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae S-C, Palmer W, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1097–103.
81. Smolen JS, Burmester G-R, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet (London, England).* 2016;388(10061):2763–74.
82. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572–81.
83. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572–81.
84. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):3928–39.
85. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):1001–9.
86. Chen X, Dai Q, Huang A, Wu H-X, Zhao D-B, Li X-F, et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with Anbainuo, a novel recombinant human TNFRII:Fc fusion protein, plus methotrexate versus methotrexate alone or Anbainuo alone in Chinese patients with moderate to severe rheu. *Clin Rheumatol.* 2013;32(1):99–108.
87. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of th. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):481–90.
88. Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):134.
89. Russell AS, Wallenstein G V, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):189–94.
90. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063–74.
91. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375–82.
92. Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44 Suppl 2(suppl_2):ii8-ii12.

93. Strand V, Smolen JS, Van Vollenhoven RF, Mease P, Burmester GR, Hiepe F, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: Analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):996–1002.
94. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid art. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):69–74.
95. Li T, Gignac M, Wells G, Shen S, Westhovens R. Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial. *Clin Ther.* 2008;30(4):734–48.
96. Miyasaka N, CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol.* 2008;18(3):252–62.
97. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):260–5.
98. Baker JF, Ostergaard M, Emery P, Hsia EC, Lu J, Baker DG, et al. Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1968–74.
99. Breedveld FC, Han C, Bala M, van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF, et al. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):52–5.
100. Peterfy CG, Olech E, DiCarlo JC, Merrill JT, Countryman PJ, Gaylis NB. Monitoring cartilage loss in the hands and wrists in rheumatoid arthritis with magnetic resonance imaging in a multi-center clinical trial: IMPRESS (NCT00425932). *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):R44.
101. Müller-Ladner U, Flipo RM, Vincendon P, Brault Y, Kieler D. Comparison of patient satisfaction with two different etanercept delivery systems. A randomised controlled study in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2012;71(10):890–9.
102. Baek HJ, Lim MJ, Park W, Park SH, Shim S-C, Yoo D-H, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2018;82(1):25–30.
103. Bingham CO, Mendelsohn AM, Kim L, Xu Z, Leu J, Han C, et al. Maintenance of Clinical and Radiographic Benefit with Intravenous Golimumab Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Week-112 Efficacy and Safety Results of the Open-Label Long-Term Extension of a Phase III, Doubl. *Arthritis Care Res.* 2015;67(12):1627–36.
104. Van Der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1113–8.
105. Bae SC, Kim J, Choe JY, Park W, Lee SH, Park YB, et al. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: The HERA study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):65–71.

106. Kim HY, Hsu PN, Barba M, Sulaiman W, Robertson D, Vlahos B, et al. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: The APPEAL trial. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(2):188–96.
107. Abdallah H, Hsu JC, Lu P, Fettner S, Zhang X, Douglass W, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis From 2 Randomized, Controlled Trials: SUMMACTA and BREVACTA. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(4):459–68.
108. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(2):238–47.
109. Bao J, Yue T, Liu W, Zhang Q, Zhou L, Xu HJ, et al. Secondary failure to treatment with recombinant human IL-1 receptor antagonist in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(5):697–701.
110. Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, Goekoop RJ, Van Oosterhout M, Van Groenendael JHLM, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):111–8.
111. Weinblatt M, Kuritzky L. Rheumatoid Arthritis. *J Fam Pr.* 2007;56(4):S1–8.
112. Abdulkader OAF, Qushmaq K, Aljishi F, B.M. A. Tocilizumab efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients after inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs or anti-tumor necrosis factor. *Ann Saudi Med.* 2016;36(3):190–6.
113. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination Therapy with Etanercept and Anakinra in the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis Who Have Been Treated Unsuccessfully with Methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1412–9.
114. Quach LT, Chang BH, Brophy MT, Thwin SS, Hannagan K, O’Dell JR. Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: Difference in infectious and gastrointestinal adverse events. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(3):378–83.
115. Kavanaugh A, Klareskog L, Van Der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on Etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1444–7.
116. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: Longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol.* 2014;41(4):629–39.
117. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O’Keeffe AG, Walker D, Kelly C, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *Bmj.* 2015;350(mar13 19):h1046–h1046.
118. Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1348–56.
119. Bae SC, Chyn Gun S, Chiumok C, Khandker R, Nab H, Koenig A, et al. Health outcomes comparison of etanercept with usual DMARD therapy in an Asia-Pacific population with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:88–9.
120. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with

- rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-Year outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1949–56.
121. Bijlsma JWW, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* (London, England). 2016;388(10042):343–55.
 122. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):536–43.
 123. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2017;69(3):506–17.
 124. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(4):623–33.
 125. Landewé R, van der Heijde D, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3119–25.
 126. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1443–50.
 127. Chen X, Li Z, Wu H, Zhao D, Li X, Xu J, et al. A randomized, controlled trial of efficacy and safety of Anbainuo, a bio-similar etanercept, for moderate to severe rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2175–83.
 128. Bao J, Yue T, Li T, He D-Y, Bao Y-X. Good response to infliximab in rheumatoid arthritis following failure of interleukin-1 receptor antagonist. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(4):370–6.
 129. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):514–21.
 130. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1233–8.
 131. Kim J, Ryu H, Yoo D, Park S-H, Song G-G, Park W, et al. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci*. 2013;28(12):1716–22.
 132. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):504–11.
 133. Van De Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody

- adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1168–77.
134. Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(5 Suppl 2):21–5.
 135. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet (London, England).* 2016;388(10041):239–47.
 136. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243–52.
 137. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1146–52.
 138. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab’s Effi. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1629–35.
 139. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1357–62.
 140. Pavelka K, Burgos-Vargas R, Miranda P, Guzman R, Yen J-H, Izzi M Al, et al. Etanercept in moderate rheumatoid arthritis: PRESERVE study results from central/eastern Europe, Latin America and Asia. *Int J Clin Rheumtol.* 2014;9(5):415–30.
 141. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TWJ, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2204–14.
 142. Emery P, MC G, Vollenhoven R, JT S, Patra K, EH S, et al. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1429–41.
 143. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay J-LJ-L, Carreno L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1683–93.
 144. Strand V, Kremer J, Wallenstein G, Kanik KS, Connell C, Gruben D, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):307.
 145. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1689–94.
 146. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BAC, F AC, C BF, C DBA. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl.* 2007;80(SUPPL. 80):25–33.

147. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol.* 2008;35(1):20–30.
148. Bouman CAM, van der Maas A, van Herwaarden N, Sasso EH, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA, et al. A multi-biomarker score measuring disease activity in rheumatoid arthritis patients tapering adalimumab or etanercept: predictive value for clinical and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(6):973–80.
149. Rau R, Simianer S, Riel van, M PLC, Putte van de, A LB, et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(3):145–53.
150. Jacob S, B KS, Liu CA, L HM, S JJ, Kim H-P, et al. Plasma MicroRNA Profiles in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Responding to Adalimumab plus Methotrexate vs Methotrexate Alone: A Placebo-controlled Clinical Trial. *J Rheumatol.* 2018;45(1):53–61.
151. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BAC, FARR study group, et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6 Suppl 43):S-77-82.
152. SB C, JM W, Chan W, Cohen SB, Woolley JM, Chan W, et al. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(2):225–31.
153. Kavanaugh A, Clair S, W E, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P, et al. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 2000;27(4):841–50.
154. den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2288–98.
155. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):323–30.
156. Carrie W, Dion C, Hongtao F, C HE, Michael M, Paul E, et al. Evaluation of serum biomarkers associated with radiographic progression in methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or golimumab. *J Rheumatol.* 2013;40(5):590–8.
157. Mariette X, Rouanet S, Sibia J, Combe B, Le Loët X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1508–14.
158. Tohru A, Tsutomu T, Nobuyuki M, Hiroshi H, Hirobumi K, Yoichi I, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(1):37–44.
159. M TX, G JJW, J WPM, Attila P-S, A BME, Lidy H, et al. Patient-reported outcomes in newly diagnosed early rheumatoid arthritis patients treated to target with a tocilizumab- or methotrexate-based strategy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(12):2179–89.
160. AD B, Bankhurst AD, AD B, Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(6 Suppl 18):S69-72.

161. John T, Roy F, Robin D, Ralph B, Alan S, Tenshang J, et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):649–54.
162. Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol.* 2012;39(6):1185–91.
163. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2004;363(9410):675–81.
164. Wallenstein G V, Kanik KS, Wilkinson B, Cohen S, Cutolo M, Fleischmann R, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):430–42.
165. Lan J-L, Chou S-J, Chen D-Y, Chen Y-H, Hsieh T-Y, Young M, et al. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc.* 2004;103(8):618–23.
166. Bingham CO, Weinblatt M, Han C, Gathany TA, Kim L, Lo KH, et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life in rheumatoid arthritis: 24-week results of the phase III GO-FURTHER trial. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1067–76.
167. Pernille J, S TC, S GN, A KM, Anne-Christine B-J, Sofie SA, et al. IL-6 receptor inhibition modulates type III collagen and C-reactive protein degradation in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy: analysis of connective tissue turnover in the tocilizumab RADIATE. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;
168. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker J-C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol.* 2006;33(4):681–9.
169. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L, et al. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther.* 2000;22(1):128–39.
170. LW M, MH S, SW B, EA T, RM F, KJ B, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478–86.

15 Bilag 6: Søgeprotokol til identifikation af primær- og sekundærstudier vedr. patientværdier og præferencer

- Søgeprofil** Der søges efter reumatoid arthritis generelt. Termer for reumatoid arthritis bliver kombineret med termer for studiedesigns, der kan være relateret til patienters værdier og præferencer.
- Søgestrategi** Der søges i databaserne MEDLINE, Embase samt CINAHL. For MEDLINEs vedkommende søges i alle tilgængelige deldatabaser, således at også referencer, som endnu ikke er MEDLINE-indeksert, bliver identificeret. For Embase og CINAHL ekskluderes publikationer, der findes i MEDLINE.
- I de databaser, hvor de er tilgængelige, anvendes exploded MeSH/subject headings vedrørende kvalitative studier (MEDLINE, Embase og CINAHL) og systematiske reviews/syntesemetoder (Embase og CINAHL).
- Informationskilder** Der gennemføres søgninger i følgende bibliografiske databaser:
- MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaserne Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update)
 - Embase via Ovid
 - CINAHL

15.1 Søgning for systematiske reviews

Søgning foretaget den 12. marts 2018.

#	Søgestreng til MEDLINE
1	exp "Rheumatoid arthritis"/
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$).ti,ab,kw,kf.
3	1 or 2
4	exp empirical research/
5	(Qualitative systematic review* OR (systematic review AND qualitative)).ti,ab,kw,kf.
6	(Evidence synthesis OR realist synthesis OR qualitative synthesis).ti,ab,kw,kf.
7	(Meta-synthesis* OR meta synthesis* OR meta ethnograph*).ti,ab,kw,kf.
8	(Meta-study OR metastudy OR meta study).ti,ab,kw,kf.
9	OR/4-8
10	3 AND 9

#	Søgestreng til Embase
1	exp "Rheumatoid arthritis"/
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$).ti,ab,kw.
3	1 or 2
4	exp qualitative research/
5	exp "systematic review"/
7	(Qualitative systematic review* OR (systematic review AND qualitative)).ti,ab,kw.
8	(Evidence synthesis OR realist synthesis OR qualitative synthesis).ti,ab,kw.
9	(Meta-synthesis* OR meta synthesis* OR meta ethnograph*).ti,ab,kw.

10	(Meta-study OR metastudy OR meta study).ti,ab,kw.
11	OR/6-9
12	3 AND 11
13	Limit 11 to exclude medline journals

#	Søgestreng til CINAHL
1	(MH "Arthritis, Rheumatoid+")
2	(rheumatoid OR reumatoid) AND arthriti*)
3	1 OR 2
4	(MH "Qualitative Studies+")
5	(MM "Thematic Analysis") OR (MM "Meta Synthesis") OR (MH "Literature Review+")
6	("Qualitative systematic review*" OR ("systematic review" AND qualitative))
7	("Evidence synthesis" OR "realist synthesis" OR "qualitative synthesis")
8	(Meta-synthesis* OR "meta synthesis*" OR "meta ethnograph*")
9	(Meta-study OR metastudy OR "meta study")
10	OR/4-9
11	3 AND 10

15.2 Eksempel på søgning i MEDLINE

Søgning gennemført den 11. januar 2018.

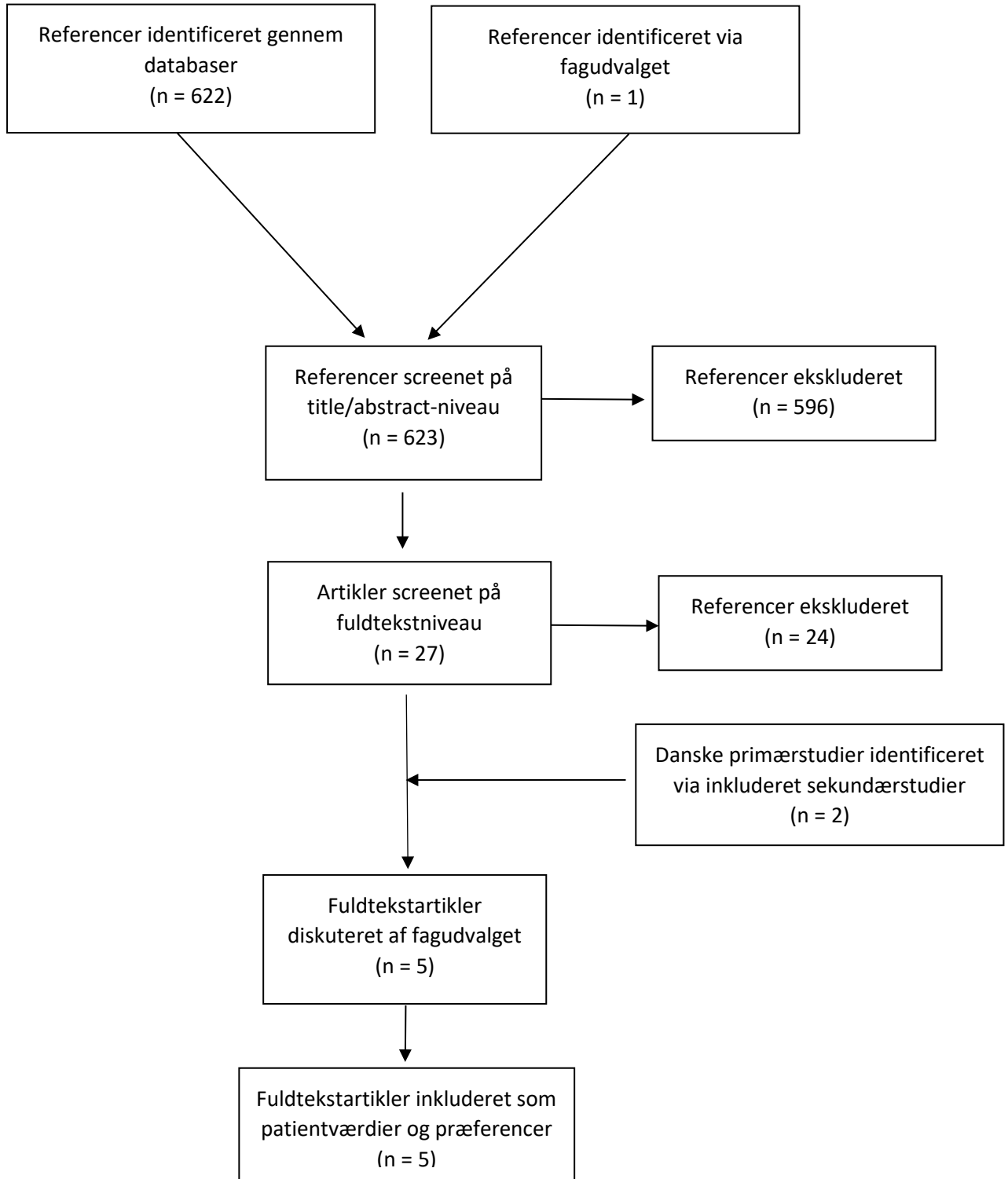
#	Søgestreng MEDLINE via Ovid
1	exp "Rheumatoid arthritis"/
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$.ti,ab,kf.
3	1 or 2
4	Qualitative.tw. OR themes.tw.
5	"Patient Preference".sh. OR adheren*.tw.
6	4 OR 5
7	3 AND 6
8	exp Animals/ not Humans/
9	7 not 8
10	Remove duplicates from 9
11	limit 11 to (danish or english or norwegian or swedish)

#	Søgestreng Embase via Ovid
1	exp "Rheumatoid arthritis"/
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$.ti,ab,kw.
3	1 or 2
4	Qualitative.tw. OR qualitative study.tw.
5	"Patient Preference".sh. OR adheren*.tw.
6	4 OR 5
7	3 AND 6

8	exp Animals/ not Humans/
9	7 not 8
11	Remove duplicates from 9
12	limit 11 to (danish or english or norwegian or swedish)

#	Søgestreng CINAHL via Ovid
1	exp "Rheumatoid arthritis"/
2	((rheumatoid or reumatoid) and arthriti\$.ti,ab,kf.
3	1 or 2
4	Grounded theory.sh. OR thematic analysis.mp.
5	"Patient Preference"[mesh] OR adheren*[tw]
6	4 OR 5
7	3 AND 6
8	exp Animals/ not Humans/
9	7 not 8
11	Remove duplicates from 9
12	limit 11 to (danish or english or norwegian or swedish)

16 Bilag 7: PRISMA-flowdiagram for primærartikler for primær- og sekundærstudier vedr. patientværdier og præferencer



17 Bilag 8: Studiekarakteristika og baselinekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT-nummer	Førsteforfatter	Alder (mean ± SD/range)	Kvinder, %	Sygdomsvarighed i år (mean ± SD/range)	Hævede led af 66 (mean ± SD/range)	DAS28-ESR/CRP (mean ± SD/range)
Abatacept	2006	AIM		Kremer [39]	51,5 (12,9)	77,8	8,5 (7,3)	NA	NA
Abatacept	2003			Kremer [40]	55,8 (17-83)	75	9,7 (9,8)	21,3 (8,4)	NA
Abatacept	2013		NCT00345748	Takeuchi [41]	53,4 (11,3)	80,3	7,4 (5,7)	NA	6,0 (0,7)
Abatacept	2006	ASSURE		Weinblatt [42]	52,2 (11,8)	83,1	9,5 (8,7)	NA	NA
Abatacept vs. adalimumab	2013	AMPLE	NCT00929864	Weinblatt [43]	51,4 (12,6)	81,4	1,9 (1,4)	15,8 (9,8)	5,5 (1,1)
Abatacept vs. infliximab, 3 mg/kg/8. uge	2008	ATTEST	NCT00095147	Schiff [44]	49,0 (12,5)	83,3	7,9 (8,5)	NA	6,9 (1,0)
Adalimumab	2003	STAR		Furst [45]	55,0 (12,8)	79,6	9,3 (8,8)	20,9 (11,0)	NA
Adalimumab	2004			Keystone [46]	56,1 (13,5)	76,3	11,0 (9,2)	19,3 (9,8)	NA
Adalimumab	2007			Kim [47]	48,5 (10,2)	95,4	6,8 (4,2)	NA	NA
Adalimumab	2011	AUGUST II	NCT00595413	van Vollenhoven [48]	53 (11,5)	81	8,8 (7,4)	16,2 (8,3)	5,8 (1,0)
Adalimumab	2003	ARMADA		Weinblatt [49]	57,2 (11,4)	74,6	12,2 (11,1)	17,3 (8,6)	NA
Anakinra	2004			Cohen [50]	56(NA)	79	11 (NA)	20,1 (11,7)	6,2 (0,98)
Anakinra	2003			Fleischmann [51]	54,6 (12,3)	74,7	10,2 (9,6 / 0,2-59,5)	18,8 (11,9 / 0-66)	NA
Baricitinib	2017	RA-BUILD	NCT01721057	Dougados [52]	52 (12)	82	8 (8)	14 (7)	6,2 (0,9)
Baricitinib vs. adalimumab	2017	RA-BEAM	NCT01710358	Taylor [53]	53,5 (12,2)	77	10,3 (8,8)	15,0 (8,2)	NA
Certolizumab	2012		NCT00544154	Choy [54]	53,0 (12,3)	72,2	9,4 (7,5)	22,8 (9,4)	DAS28-3: 6,3 (0,99)
Certolizumab	2008	RAPID 1	NCT00152386	Keystone [55]	51,4 (11,6)	82,4	6,1 (4,2)	NA	median + minimum, maximum: 6,9 (4,3 ; 8,9)

Certolizumab	2013	CERTAIN	NCT00674362	Smolen [56]	53,6 (11,9)	84,4	4,5 (3,5)	NA	4,5 (0,4)
Certolizumab	2009	RAPID 2	NCT00175877	Smolen [57]	52,2 (11,1)	83,7	6,1 (4,1)	20,5 (9,6)	6,85 (0,84)
Certolizumab	2014	HIKARI	NCT00791921	Yamamoto [58]	56,0 (10,2)	71,6	5,4 (4,0)	13,8 (7,5)	6,1 (0,9)
Certolizumab	2014	J-RAPID	NCT00791999	Yamamoto [59]	50,6 (11,4)	84,1	5,6 (4,2)	16,6 (8,4)	6,2 (0,8)
Etanercept	2012	CREATE	NCT00520572	Keystone [60]	51,2 (10,76)	85,9	7,9 (7,15)	NA	6,4 (0,85)
Etanercept	1999			Weinblatt [61]	48(NA)	90	13(NA)	NA	NA
Etanercept	2007			Weisman [62]	60,6 (19-84)	72,2	10,1 (0-47)	NA	NA
Etanercept vs. adalimumab	2012	REDSEA		Jobanputra [63]	55,0 (12,5)	75	7,0 (3,3-13)	NA	5,8 (5,1-6,1)
Golimumab	2008		NCT00207714	Kay [64]	median +IQR: 57,0 (50,0 - 65,0)	85,7	median + IQR: 8,2 (4,1 - 14,3)	median + IQR: 14 (10 - 21)	median + IQR: 6,4 (5,2 - 7,3)
Golimumab	2009	GO-FORWARD		Keystone [65]	median + IQR: 52,0 (43,0 - 58,0)	80,9	median + IQR: 4,50 (2,4 - 12,2)	median + IQR: 11,0 (8,0 - 17,0)	median + IQR: 6,013 (5,198-6,800)
Golimumab	2016		NCT01248780	Li [66]	47,7 (11,5)	83,3	7,6 (7,1)	NA	5,4 (1,1)
Golimumab	2012	GO-FORTH	NCT00727987	Tanaka [67]	50,4 (9,9)	84,9	8,8 (8,8)	11,8 (6,72)	5,5 (1,18)
Infliximab 3 mg/kg/8. uge	2006	START		Westhovens [68]	median + IQR: 53,0 (45-61)	80	median + IQR: 7,8 (3-15)	median + IQR: 15 (11-21)	NA
Infliximab, 3 mg/kg/8. uge vs. etanercept	2006			De Filippis [69]	46,79 (10,9)	NA	NA	NA	NA
Infliximab, 3 mg/kg/8. uge vs 6 mg/kg/8. uge	1999	ATTRACT		Maini [70]	median + range: 51 (19,0-75,0)	81	median + range: 8,4 (0,7-45,0)	median + IQR: 19 (13 - 30)	NA
Sarilumab	2015	RA-MOBILITY	NCT01061736	Genovese [71]	50,8 (11,8)	85	8,6 (0,3-34,2)	16,8 (9,7)	6,0 (0,9)
Tocilizumab	2008	TOWARD	NCT00106574	Genovese [72]	53 (13)	81	9,8 (8,8)	NA	DAS28: 6,7 (1,0)
Tocilizumab	2013	MEASURE		Isaacs [73]	NA	NA	NA	NA	NA
Tocilizumab	2011	LITHE	NCT00106535	Kremer [74]	53,4 (11,7)	82	9,3 (0,6-48,8)	17,3 (9,5)	DAS28: 6,6 (1,0)
Tocilizumab	2006	CHARISMA		Maini [75]	50,1(NA)	78	10,62 måneder	NA	DAS28: 6,47

Tocilizumab	2008	OPTION	NCT00106548	Smolen [76]	50,8 (11,8)	85	7,5 (7,3)	19,5 (11,3)	DAS28: 6,8 (0,9)
Tocilizumab	2012	ROSE	NCT00531817	Yazici [77]	55,2 (12,06)	79,5	8,62 (8,93)	NA	DAS28: 6,53 (1,03)
Tofacitinib	2012		NCT00413660	Kremer [78]	52 (12,8)	80,3	9,0 (0,5-46)	14,1(NA)	6,1(NA)
Tofacitinib	2013		NCT00856544	Kremer [79]	52,7 (11,7)	83,8	8,1 (0,2-39,9)	14,5 (10,3)	6,27 (1,0)
Tofacitinib vs. adalimumab	2012	ORAL STANDARD	NCT00853385	van Vollenhoven [80]	52,5 (11,7)	79,4	8,1(NA)	16,4(NA)	6,4 (NA)
Tofacitinib vs. adalimumab	2017	ORAL strategy	NCT02187055	Fleischmann [81]	50,0 (13,4)	83	5,4 (0,0 - 43,5)	NA	6,6 (0,9)

NA: Not available

Alle værdier er angivet for patienterne i studiearmen, der modtog det undersøgte lægemiddel. For direkte sammenligninger (eks. tofacitinib vs. adalimumab), er værdierne angivet for det først nævnte lægemiddel.

18 Bilag 9: Studiekarakteristika og baselinekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT-nummer	Førsteforfatter	Alder (mean ± SD/range)	Kvinder, %	Sygdomsvarighed i år (mean ± SD/range)	Hævede led af 66 (mean ± SD/range)	DAS28-ESR/CRP (mean ± SD/range)
Abatacept	2005	ATTAIN		Genovese [82]	53,4 (12,4)	77,1	12,2 (8,5)	22,3 (10,2)	6,5 (0,9)
Golimumab	2009	GO-AFTER	NCT00299546	Smolen [83]	median + IQR: 55,0 (46,0-63,0)	74	median + IQR: 9,6 (5,6-17,2)	median + IQR: 14,0 (9,0-25,0)	median + IQR: 6,3 (5,6-7,2)
Rituximab	2006	REFLEX		Cohen [84]	52,2 (12,2)	81	12,1 (8,3)	23,4 (11,8)	6,9 (1,0)
Sarilumab	2017	SARIL-RA-TARGET	NCT01709578	Fleischmann [85]	52,9 (12,9)	82,1	12,7 (9,6)	20 (11,9)	6,3 (1,0)
Tocilizumab	2008	RADIATE	NCT00106522	Emery [86]	53,9 (12,7)	84	12,6 (9,3)	NA	6,79 (0,93)

NA: Not available

Alle værdier er angivet for patienterne i studiearmen, der modtog det undersøgte lægemiddel.

19 Bilag 10: Studiekarakteristika og baselinekarakteristika for inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT-nummer	Førsteforfatter	Alder (mean ± SD/range)	Kvinder, %	Sygdomsvarighed i år (mean ± SD/range)	Hævede led af 66 (mean ± SD/range)	DAS28-ESR/CRP (mean ± SD/range)
Adalimumab	2004			Van de Putte [87]	52,7 (13,3)	76,6	10,6 (6,9)	20,5 (10,6)	7,07 (0,86)
Certolizumab	2009	FAST4WARD	NCT00548834	Fleischmann [88]	52,7 (12,7)	78,4	8,7 (8,2)	21,2 (10,1)	6,3 (1,1)
Sarilumab vs. adalimumab	2017	MONARCH	NCT02332590	Burmester [89]	50,9 (12,6)	85,3	8,1 (8,1)	18,6 (10,7)	6,8 (0,8)
Tocilizumab vs. adalimumab	2013	ADACTA	NCT01119859	Gabay [90]	54,4 (13,0)	79	7,3 (8,1)	NA	NA

NA: Not available

Alle værdier er angivet for patienterne i studiearmen, der modtog det undersøgte lægemiddel. For direkte sammenligninger (eks. tofacitinib vs. adalimumab) er værdierne angivet for det førstnævnte lægemiddel.

20 Bilag 11: Risk of bias, inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT-nummer	Førsteforfatter	RoB-selection	RoB-Performance	RoB-Detection	RoB-Attrition	RoB-Reporting	RoB-Other
Abatacept	2006	AIM		Kremer [39]	L	L	L	L	L	L
Abatacept	2003			Kremer [40]	L	L	L	L	L	L
Abatacept	2013		NCT00345748	Takeuchi [41]	L	L	L	L	L	L
Abatacept	2006	ASSURE		Weinblatt [42]	L	U	L	L	L	L
Abatacept vs. adalimumab	2013	AMPLE	NCT00929864	Weinblatt [43]	L	L	H	L	L	L
Abatacept vs. infliximab, 3 mg/kg/8. uge	2008	ATTEST	NCT00095147	Schiff [44]	L	L	L	L	L	L
Adalimumab	2003	STAR		Furst [45]	L	L	L	L	L	L
Adalimumab	2004			Keystone [46]	L	L	L	L	L	L
Adalimumab	2007			Kim [47]	L	L	L	L	L	L
Adalimumab	2011	AUGUST II	NCT00595413	van Vollenhoven [48]	L	L	H	L	L	L
Adalimumab	2003	ARMADA		Weinblatt [49]	L	L	L	L	L	L
Anakinra	2004			Cohen [50]	L	L	L	L	L	H
Anakinra	2003			Fleischmann [51]	L	U	L	L	L	L
Baricitinib	2017	RA-BUILD	NCT01721057	Dougados [52]	L	L	L	L	L	L
Baricitinib vs. adalimumab	2017	RA-BEAM	NCT01710358	Taylor [53]	L	L	L	L	L	L
Certolizumab	2012		NCT00544154	Choy [54]	L	L	L	L	L	L
Certolizumab	2008	RAPID 1	NCT00152386	Keystone [55]	L	L	L	L	L	L

Certolizumab	2013	CERTAIN	NCT00674362	Smolen [56]	L	L	L	L	L	L
Certolizumab	2009	RAPID 2	NCT00175877	Smolen [57]	L	L	L	L	L	
Certolizumab	2013	HIKARI	NCT00791921	Yamamoto [58]	L	L	L	L	L	L
Certolizumab	2014	J-RAPID	NCT00791999	Yamamoto [59]	L	L	L	L	L	L
Etanercept	2012	CREATE	NCT00520572	Keystone [60]	L	L	H	U	L	L
Etanercept	1999			Weinblatt [61]	L	L	L	L	L	L
Etanercept	2007			Weisman [62]	L	U	L	L	L	L
Etanercept vs. adalimumab	2012	REDSEA		Jobanputra [63]	L	H	H	L	L	L
Golimumab	2008		NCT00207714	Kay [64]	L	L	L	L	U	L
Golimumab	2009	GO-FORWARD		Keystone [65]	L	L	L	L	L	L
Golimumab	2016		NCT01248780	Li [66]	L	L	U	L	U	L
Golimumab	2012	GO-FORTH	NCT00727987	Tanaka [67]	L	L	L	L	L	L
Infliximab 3 mg/kg/8. uge	2006	START		Westhovens [68]	L	L	L	L	L	L
Infliximab, 3 mg/kg/8. uge vs. etanercept	2006			De Filippis [69]	U	H	H	U	U	L
Infliximab, 3 mg/kg/8. uge vs 6 mg/kg/8. uge	1999	ATTRACT		Maini [70]	L	L	U	L	U	L
Sarilumab	2015	RA-MOBILITY	NCT01061736	Genovese [71]	L	L	L	L	L	L
Tocilizumab	2008	TOWARD	NCT00106574	Genovese [72]	L	L	L	L	L	L
Tocilizumab	2013	MEASURE		Isaacs [73]	L	U	L	L	U	L
Tocilizumab	2011	LITHE	NCT00106535	Kremer [74]	L	L	L	L	U	L
Tocilizumab	2006	CHARISMA		Maini [75]	L	L	L	L	L	H

Tocilizumab	2008	OPTION	NCT00106548	Smolen [76]	L	L	L	L	L	L
Tocilizumab	2012	ROSE	NCT00531817	Yazici [77]	L	L	L	L	L	L
Tofacitinib	2012		NCT00413660	Kremer [78]	L	L	L	L	L	L
Tofacitinib	2013		NCT00856544	Kremer [79]	L	L	L	L	L	H
Tofacitinib vs. adalimumab	2012	ORAL STANDARD	NCT00853385	van Vollenhoven [80]	L	L	L	L	L	L
Tofacitinib vs. adalimumab	2017	ORAL strategy	NCT02187055	Fleischmann [81]	L	L	L	L	L	L

RoB: Risk of bias

H: High, L: Low, U: Unclear

21 Bilag 12: Risk of bias, inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT-nummer	Førsteforfatter	RoB-selection	RoB-Performance	RoB-Detection	RoB-Attrition	RoB-Reporting	RoB-Other
Abatacept	2005	ATTAIN		Genovese [82]	L	L	L	L	L	L
Golimumab	2009	GO-AFTER	NCT00299546	Smolen [83]	L	L	L	L	L	L
Rituximab	2006	REFLEX		Cohen [84]	L	L	L	L	L	L
Sarilumab	2017	SARIL-RA-TARGET	NCT01709578	Fleischmann [85]	L	L	L	L	L	L
Tocilizumab	2008	RADIATE	NCT00106522	Emery [86]	L	L	L	L	L	L

RoB: Risk of bias

H: High, L: Low, U: Unclear

22 Bilag 13: Risk of bias, inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT-nummer	Førsteforfatter	RoB-selection	RoB-Performance	RoB-Detection	RoB-Attrition	RoB-Reporting	RoB-Other
Adalimumab	2004			Van de Putte [87]	L	L	L	L	L	L
Certolizumab	2009	FAST4WARD	NCT00548834	Fleischmann [88]	L	L	L	L	L	L
Sarilumab vs. adalimumab	2017	MONARCH	NCT02332590	Burmester [89]	L	L	U	L	L	L
Tocilizumab vs. adalimumab	2013	ADACTA	NCT01119859	Gabay [90]	L	L	L	L	L	L

RoB: Risk of bias

H: High, L: Low, U: Unclear

23 Bilag 14: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 1, direkte sammenligninger

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 respons - abatacept vs. infliximab 3mg/kg/8 (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	71/156 (45.5%)	60/165 (36.4%)	RR 1.25 (0.96 to 1.63)	91 more per 1.000 (from 15 fewer to 229 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ACR50 respons - abatacept vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	147/318 (46.2%)	151/328 (46.0%)	RR 1.00 (0.85 to 1.19)	0 fewer per 1.000 (from 69 fewer to 87 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ACR50 respons - adalimumab vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	CRITICAL
ACR50 respons - infliximab 3mg/kg/8 vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{b,c}	none	3/15 (20.0%)	8/15 (53.3%)	RR 0.38 (0.12 to 1.15)	331 fewer per 1.000 (from 80 more to 469 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ACR50 respons - infliximab 3mg/kg/8 vs. infliximab 3mg/kg/4 (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	18/86 (20.9%)	29/86 (33.7%)	RR 0.62 (0.37 to 1.03)	128 fewer per 1.000 (from 10 more to 212 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ACR50 respons - tofacitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	251/572 (43.9%)	244/585 (41.7%)	RR 1.05 (0.92 to 1.20)	21 more per 1.000 (from 33 fewer to 83 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
ACR50 respons - baricitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	272/487 (55.9%)	155/330 (47.0%)	RR 1.19 (1.03 to 1.37)	89 more per 1.000 (from 14 more to 174 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - abatacept vs. infliximab 3mg/kg/8 (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	4/156 (2.6%)	12/165 (7.3%)	RR 0.35 (0.12 to 1.07)	47 fewer per 1.000 (from 5 more to 64 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - abatacept vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	11/318 (3.5%)	20/328 (6.1%)	RR 0.57 (0.28 to 1.16)	26 fewer per 1.000 (from 10 more to 44 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - adalimumab vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	serious ^e	serious ^a	not serious	serious ^d	none	10/60 (16.7%)	12/60 (20.0%)	RR 0.83 (0.39 to 1.78)	34 fewer per 1.000 (from 122 fewer to 156 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - infliximab 3mg/kg/8 vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - infliximab 3mg/kg/8 vs. infliximab 3mg/kg/4 (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	5/86 (5.8%)	9/86 (10.5%)	RR 0.56 (0.19 to 1.59)	46 fewer per 1.000 (from 62 more to 85 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Behandlingsophør, uønskede hændelser - tofacitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	51/580 (8.8%)	60/590 (10.2%)	RR 0.87 (0.58 to 1.30)	13 fewer per 1.000 (from 31 more to 43 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - baricitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	60/487 (12.3%)	20/330 (6.1%)	RR 2.03 (1.25 to 3.31)	62 more per 1.000 (from 15 more to 140 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør, manglende effekt - abatacept vs. infliximab 3mg/kg/8 (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{c,d}	none	4/156 (2.6%)	6/165 (3.6%)	RR 0.71 (0.20 to 2.45)	11 fewer per 1.000 (from 29 fewer to 53 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - abatacept vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	12/318 (3.8%)	15/328 (4.6%)	RR 0.83 (0.39 to 1.74)	8 fewer per 1.000 (from 28 fewer to 34 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - adalimumab vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomized trials	serious ^e	serious ^a	not serious	serious ^d	none	8/60 (13.3%)	8/60 (13.3%)	RR 1.00 (0.40 to 2.49)	0 fewer per 1.000 (from 80 fewer to 199 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - infliximab 3mg/kg/8 vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - infliximab 3mg/kg/8 vs. infliximab 3mg/kg/4 (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - tofacitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^{c,d}	none	8/580 (1.4%)	9/590 (1.5%)	RR 0.98 (0.18 to 5.38)	0 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 67 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - baricitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	47/487 (9.7%)	55/330 (16.7%)	RR 0.58 (0.40 to 0.83)	70 fewer per 1.000 (from 28 fewer to 100 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvortlige infektioner - abatacept vs. infliximab 3mg/kg/8 (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	3/156 (1.9%)	14/165 (8.5%)	RR 0.23 (0.07 to 0.77)	65 fewer per 1.000 (from 20 fewer to 79 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvortlige infektioner - abatacept vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	7/318 (2.2%)	9/328 (2.7%)	RR 0.80 (0.30 to 2.13)	5 fewer per 1.000 (from 19 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvortlige infektioner - adalimumab vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT
Alvortlige infektioner - infliximab 3mg/kg/8 vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT
Alvortlige infektioner - infliximab 3mg/kg/8 vs. infliximab 3mg/kg/4 (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{c,d}	none	1/86 (1.2%)	5/86 (5.8%)	RR 0.20 (0.02 to 1.68)	47 fewer per 1.000 (from 40 more to 57 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvortlige infektioner - tofacitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	16/580 (2.8%)	12/590 (2.0%)	RR 1.35 (0.64 to 2.84)	7 more per 1.000 (from 7 fewer to 37 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvorlige infektioner - baricitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	15/487 (3.1%)	7/330 (2.1%)	RR 1.45 (0.60 to 3.52)	10 more per 1.000 (from 8 fewer to 53 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Total Sharp Score - abatacept vs. infliximab 3mg/kg/8 (follow up: 52 weeks)												
1									-	0 (0 to 0)	-	IMPORTANT
Total Sharp Score - abatacept vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{c,f}	none	318	328	-	SMD 0.05 SD more (0.11 fewer to 0.2 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Total Sharp Score - adalimumab vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									-	0 (0 to 0)	-	IMPORTANT
Total Sharp Score - infliximab 3mg/kg/8 vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1									-	0 (0 to 0)	-	IMPORTANT
Total Sharp Score - infliximab 3mg/kg/8 vs. infliximab 3mg/kg/4 (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{c,f}	none	71	71	-	SMD 0.04 SD fewer (0.37 fewer to 0.29 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Total Sharp Score - tofacitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
2									-	0 (0 to 0)	-	IMPORTANT
Total Sharp Score - baricitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{c,f}	none	487	330	-	SMD 0.04 SD more (0.1 fewer to 0.18 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
HAQ-DI - abatacept vs- infliximab 3mg/kg/8 (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	90/156 (57.7%)	87/165 (52.7%)	RR 1.09 (0.90 to 1.33)	47 more per 1.000 (from 53 fewer to 174 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
HAQ-DI - abatacept vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	192/318 (60.4%)	187/328 (57.0%)	RR 1.06 (0.93 to 1.21)	34 more per 1.000 (from 40 fewer to 120 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
HAQ-DI - adalimumab vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT
HAQ-DI - infliximab 3mg/kg/8 vs. etanercept (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT
HAQ-DI - infliximab 3mg/kg/8 vs. infliximab 3mg/kg/4 (follow up: 52 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT
HAQ-DI - tofacitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	241/376 (64.1%)	247/386 (64.0%)	RR 1.00 (0.90 to 1.11)	0 fewer per 1.000 (from 64 fewer to 70 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
HAQ-DI - baricitinib vs. adalimumab (follow up: 52 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	331/487 (68.0%)	191/330 (57.9%)	RR 1.17 (1.05 to 1.31)	98 more per 1.000 (from 29 more to 179 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- a. Kun ét studie
- b. Nedre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi
- c. Bredt CI
- d. Øvre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi
- e. Ublindet studie
- f. CI inkluderer ingen forskel

24 Bilag 15: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 1, indirekte sammenligninger

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	tocilizumab+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 respons - tofacitinib vs. tocilizumab												
8	randomized trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	205/578 (35.5%)	669/1864 (35.9%)	RR 0.66 (0.36 to 1.21)	122 fewer per 1.000 (from 75 more to 230 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
ACR50 respons - baricitinib vs. tocilizumab												
7	randomized trials	not serious	serious ^d	serious ^b	serious ^c	none	386/714 (54.1%)	669/1864 (35.9%)	RR 0.63 (0.36 to 1.11)	133 fewer per 1.000 (from 39 more to 230 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
ACR50 respons - sarilumab vs. tocilizumab												
6	randomized trials	not serious	serious ^e	serious ^b	serious ^c	none	184/399 (46.1%)	669/1864 (35.9%)	RR 0.84 (0.59 to 1.20)	57 fewer per 1.000 (from 72 more to 147 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
ACR50 respons - certolizumab vs. tocilizumab												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	tocilizumab+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
11	randomized trials	not serious	serious ^f	serious ^b	serious ^c	none	365/1052 (34.7%)	669/1864 (35.9%)	RR 1.40 (0.90 to 2.19)	144 more per 1.000 (from 36 fewer to 427 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - tofacitinib vs. tocilizumab												
7	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^g	none	41/663 (6.2%)	77/1467 (5.2%)	RR 1.71 (0.68 to 4.32)	37 more per 1.000 (from 17 fewer to 174 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - baricitinib vs. tocilizumab												
6	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^g	none	36/714 (5.0%)	77/1467 (5.2%)	RR 0.82 (0.42 to 1.60)	9 fewer per 1.000 (from 30 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - sarilumab vs. tocilizumab												
5	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^g	none	57/399 (14.3%)	77/1467 (5.2%)	RR 1.48 (0.77 to 2.85)	25 more per 1.000 (from 12 fewer to 97 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - certolizumab vs. tocilizumab												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	tocilizumab+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
9	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^g	none	36/666 (5.4%)	77/1467 (5.2%)	RR 0.81 (0.39 to 1.67)	10 fewer per 1.000 (from 32 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, manglende effekt - tofacitinib vs. tocilizumab												
7	randomized trials	not serious	serious ^h	serious ^b	serious ^{g,i}	none	17/459 (3.7%)	170/1864 (9.1%)	RR 1.76 (0.33 to 9.33)	69 more per 1.000 (from 61 fewer to 760 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - baricitinib vs. tocilizumab												
6	randomized trials	not serious	serious ^j	serious ^b	serious ^g	none	15/227 (6.6%)	170/1864 (9.1%)	RR 0.71 (0.36 to 1.37)	26 fewer per 1.000 (from 34 more to 58 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - sarilumab vs. tocilizumab												
6	randomized trials	not serious	serious ^j	serious ^b	serious ^g	none	52/399 (13.0%)	170/1864 (9.1%)	RR 0.97 (0.60 to 1.56)	3 fewer per 1.000 (from 36 fewer to 51 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - certolizumab vs. tocilizumab												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	tocilizumab+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
11	randomized trials	not serious	serious ⁱ	serious ^b	serious ^g	none	191/1059 (18.0%)	170/1864 (9.1%)	RR 0.85 (0.56 to 1.29)	14 fewer per 1.000 (from 26 more to 40 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Alvorlige infektioner - tofacitinib vs. tocilizumab												
8	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^g	none	8/663 (1.2%)	43/1537 (2.8%)	RR 1.34 (0.56 to 3.22)	10 more per 1.000 (from 12 fewer to 62 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvorlige infektioner - baricitinib vs. tocilizumab												
7	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^g	none	9/714 (1.3%)	43/1537 (2.8%)	RR 0.43 (0.14 to 1.30)	16 fewer per 1.000 (from 8 more to 24 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvorlige infektioner - sarilumab vs. tocilizumab												
6	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^g	none	16/399 (4.0%)	42/1537 (2.7%)	RR 0.93 (0.33 to 2.65)	2 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 45 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvorlige infektioner - certolizumab vs. tocilizumab												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	tocilizumab+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
9	randomized trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^{g,i}	none	20/669 (3.0%)	42/1537 (2.7%)	RR 1.53 (0.45 to 5.22)	14 more per 1.000 (from 15 fewer to 115 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
HAQ-DI - tofacitinib vs. tocilizumab												
4	randomized trials	not serious	serious ^k	serious ^b	serious ^c	none	30/71 (42.3%)	670/1341 (50.0%)	RR 1.06 (0.58 to 1.92)	30 more per 1.000 (from 210 fewer to 460 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
HAQ-DI - baricitinib vs. tocilizumab												
5	randomized trials	not serious	serious ^k	serious ^b	serious ^c	none	492/714 (68.9%)	670/1341 (50.0%)	RR 0.90 (0.65 to 1.26)	50 fewer per 1.000 (from 130 more to 175 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
HAQ-DI - sarilumab vs. tocilizumab												
4	randomized trials	not serious	serious ^k	serious ^b	serious ^c	none	205/399 (51.4%)	670/1341 (50.0%)	RR 0.90 (0.63 to 1.27)	50 fewer per 1.000 (from 135 more to 185 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
HAQ-DI - certolizumab vs. tocilizumab												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	tocilizumab+DMARD [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
5	randomized trials	not serious	serious ^k	serious ^b	not serious	none	345/641 (53.8%)	670/1341 (50.0%)	RR 2.59 (1.68 to 3.99)	794 more per 1.000 (from 340 more to 1.000 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Test for heterogenitet er på hhv. 75 % (tofacitinib) og 55 % (tocilizumab)
- Inddirekte sammenligning
- Nedre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi
- Test for heterogenitet er på hhv. 93 % (baricitinib) og 55 % (tocilizumab)
- Test for heterogenitet er på 55 % ved tocilizumab
- Test for heterogenitet er på hhv. 39 % (certolizumab) 55 % (tocilizumab)
- Øvre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi
- Test for heterogenitet er på hhv. 54 % (tofacitinib) og 75 % (tocilizumab)
- Bredt CI
- Test for heterogenitet er på 75 % ved tocilizumab
- Test for heterogenitet er på 81 % ved tocilizumab

25 Bilag 16: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 2, indirekte sammenligninger

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+csDMARD	Biologic+csDMARD	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 respons - sarilumab vs. tocilizumab (follow up: 6 months)												
2	randomized trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	75/184 (40.8%)	49/170 (28.8%)	RR 0.30 (0.12 to 0.72)	202 fewer per 1.000 (from 81 fewer to 254 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ACR50 respons - sarilumab vs. golimumab (follow up: 6 months)												
2	randomized trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	75/184 (40.8%)	28/153 (18.3%)	RR 0.63 (0.27 to 1.45)	68 fewer per 1.000 (from 82 more to 134 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Kun ét studie for hver arm

b. Indirekte sammenligning

c. Nedre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet

26 Bilag 17: Evidensens kvalitet og GRADE for klinisk spørgsmål 3, direkte sammenligninger

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Monotherapy	Monotherapy [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR50 respons - sarilumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	84/184 (45.7%)	55/185 (29.7%)	RR 1.54 (1.17 to 2.02)	161 more per 1.000 (from 51 more to 303 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
ACR50 respons - tocilizumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	77/162 (47.5%)	45/162 (27.8%)	RR 1.71 (1.27 to 2.30)	197 more per 1.000 (from 75 more to 361 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - sarilumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	11/184 (6.0%)	13/184 (7.1%)	RR 0.85 (0.39 to 1.84)	11 fewer per 1.000 (from 43 fewer to 59 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, uønskede hændelser - tocilizumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Monotherapy	Monotherapy [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	9/162 (5.6%)	10/162 (6.2%)	RR 0.90 (0.38 to 2.16)	6 fewer per 1.000 (from 38 fewer to 72 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør, manglende effekt - sarilumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	10/184 (5.4%)	20/185 (10.8%)	RR 0.50 (0.24 to 1.04)	54 fewer per 1.000 (from 4 more to 82 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør, manglende effekt - tocilizumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	7/162 (4.3%)	14/162 (8.6%)	RR 0.50 (0.21 to 1.21)	43 fewer per 1.000 (from 18 more to 68 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvorlige infektioner - sarilumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{b,c}	none	2/184 (1.1%)	2/184 (1.1%)	RR 1.00 (0.14 to 7.02)	0 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 65 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Alvorlige infektioner - tocilizumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Monotherapy	Monotherapy [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/162 (3.7%)	7/162 (4.3%)	RR 0.86 (0.29 to 2.50)	6 fewer per 1.000 (from 31 fewer to 65 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Total Sharp Score - sarilumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1									-	0 (0 to 0)	-	IMPORTANT
Total Sharp Score - tocilizumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1									-	0 (0 to 0)	-	IMPORTANT
HAQ-DI - sarilumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1	randomized trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	124/185 (67.0%)	100/185 (54.1%)	RR 1.24 (1.05 to 1.47)	130 more per 1.000 (from 27 more to 254 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
HAQ-DI - tocilizumab vs. adalimumab (follow up: 24 weeks)												
1									not estimable		-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Kun ét studie
- b. Øvre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi
- c. Bredt CI