

## Baggrundsnotat for biologisk behandling af reumatoid arthritis (RA)

Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

Fagudvalget under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin indenfor specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

<b>Målgruppe</b>	Reumatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for Biologisk Behandling af Reumatologiske lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	30. januar 2014	Version: 2.0 Dokument nr.: 147149 Dato: Februar 2014

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på kliniske retningslinjer udarbejdet af Dansk Reumatologisk Selskab og GRADE.

### Patientgrundlag

Reumatoid arthritis (RA) forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I Danmark antages 0,7 % af befolkningen svarende til 35.000 at lide af RA (1). Der er ca. 1.600 nydiagnosticerede tilfælde hvert år (2), og 3 ud af 4 patienter er kvinder. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 4. til 6. dekade. I Landspatientregisteret var der i 2011 registreret 22.965 individer med RA. I Dansk Reumatologisk Database (DANBIO) var der ved udgangen af 2012 registreret 11.688 patienter med RA, hvoraf 4.284 modtager biologisk behandling. Populationen af biologisk behandlede patienter er fra 2006 til 2012 øget med ca. 500/år (3). Ved analyse af DANBIO-registrerede biologiske behandlingsforløb fandt Hetland et al. (4) en præparatoverlevelse efter 12 mdr. på infliximab, adalimumab og etanercept på henholdsvis 64 %, 72 % og 80 % og efter 24 mdr. 50 %, 64 % og 72 %. Ved baseline fik 76 % tillige methotrexat. Med baggrund i disse data kan det forventes, at skønsmæssigt 30 % af behandlingsforløb med infliximab, adalimumab eller etanercept vil blive afsluttet indenfor et år, enten ved skift til et andet biologisk præparat eller ved ophør med biologisk behandling. Fagudvalget har ikke haft adgang til estimater for præparatoverlevelse for øvrige biologiske lægemidler, men skønner, at mindst 20 % af alle RA-patienter med et biologisk behandlingsforløb i DANBIO vil opleve skift til nyt biologisk lægemiddel indenfor et år, hvilket svarer til 857 patienter ( $4.284 \times 0,20/\text{år}$ ). Nærværende baggrundsnotat refererer således til et patientgrundlag som årligt tilføres ca. 500 nye biologisk behandlingsnaive patienter og hvor årligt 857 biologisk behandlingserfarne patienter skiftes til andet biologisk præparat. Frafaldet af biologisk behandlede patienter pga. død eller medicinske omstændigheder er ubetydeligt i forhold til den samlede tilgang. For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandlingsprincip. Fagudvalget skønner, at biologisk monoterapi vedrører en ikke ubetydelig og måske tiltagende patientpopulation hvis størrelse ikke kan dokumenteres nærmere.

### Baggrundsnotatet omfatter behandling med følgende lægemidler i ATC nr orden:

L04AA24 abatacept	L04AB04 adalimumab	L04AC03 anakinra
L04AA29 tofacitinib	L04AB05 certolizumab	L04AC07 tocilizumab
L04AB01 etanercept	L04AB06 golimumab	
L04AB02 infliximab	L01XC02 rituximab	

Patientantal	Incidens/år	Prævalens
Fagudvalgets skøn pba. . tilgængelige DANBIO data		
Nye patienter (bионаive)	500	4.280
Skifte patienter	850	

Gennemsnitsvægt for patienten med reumatoid artrit i biologisk behandling	73,9 kg
---------------------------------------------------------------------------	---------

Lægemiddellevetid (Fagudvalgets skøn)	18 mdr.
---------------------------------------	---------

### **Patienter, interventioner, comparatorer og kritiske effektmål (PICO) for patienter med reumatoid arthritis (RA)**

#### **Følgende patientpopulationer indgår i baggrundsnotatets arbejde**

- P<sub>1</sub>: Biologisk behandlingsnaive (BIO-naive) patienter som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling; herefter benævnt **DMARD-svigt**.
- P<sub>2</sub>: Patienter som tidligere har været i behandling med et biologisk lægemiddel, men ikke længere tolererer dette eller ikke oplever ønsket effekt; herefter benævnt **DMARD svigt, BIO-svigt**.
- P<sub>3</sub>: Biologisk behandlingsnaive patienter (BIO-naive) som ikke tolererer non-biologisk behandling, speciel methotrexat; herefter benævnt **BIO-mono**.
- P<sub>4</sub>: Patienter som tidligere har været i behandling med et biologisk lægemiddel, men ikke længere tolererer dette eller ikke oplever ønsket effekt og som ikke tolererer non-biologisk behandling, speciel methotrexat; herefter benævnt **BIO-mono svigt**.

#### **For patientgrupperne vurderes følgende interventioner:**

- I<sub>1</sub>: etanercept + methotrexat
- I<sub>2</sub>: infliximab 3 mg/kg + methotrexat
- I<sub>3</sub>: infliximab 6 mg/kg + methotrexat
- I<sub>4</sub>: adalimumab + methotrexat
- I<sub>5</sub>: certolizumab + methotrexat
- I<sub>6</sub>: golimumab + methotrexat
- I<sub>7</sub>: abatacept + methotrexat
- I<sub>8</sub>: tofacitinib + methotrexat
- I<sub>9</sub>: rituximab + methotrexat
- I<sub>10</sub>: anakinra + methotrexat
- I<sub>11</sub>: tocilizumab + methotrexat
- I<sub>12</sub>: adalimumab
- I<sub>13</sub>: certolizumab
- I<sub>14</sub>: etanercept
- I<sub>16</sub>: tocilizumab

#### **Comparator er følgende**

- C<sub>1</sub>: DMARD (methotrexat)
- C<sub>2</sub>: Placebo
- C<sub>3</sub>: etanercept + methotrexat
- C<sub>4</sub>: infliximab 3 mg/kg + methotrexat
- C<sub>5</sub>: infliximab 6 mg/kg + methotrexat
- C<sub>6</sub>: adalimumab + methotrexat
- C<sub>7</sub>: certolizumab + methotrexat
- C<sub>8</sub>: golimumab + methotrexat
- C<sub>9</sub>: abatacept + methotrexat

C<sub>10</sub>: tofacitinib + methotrexat  
C<sub>11</sub>: rituximab + methotrexat  
C<sub>12</sub>: anakinra + methotrexat  
C<sub>13</sub>: tocilizumab + methotrexat  
C<sub>14</sub>: adalimumab  
C<sub>15</sub>: certolizumab  
C<sub>16</sub>: etanercept  
C<sub>17</sub>: tocilizumab

### **Outcome**

O<sub>1</sub>: ACR50 (ACR50 % response)  
O<sub>2</sub>: Total Sharp Score  
O<sub>3</sub>: Frafald pga. bivirkninger  
O<sub>4</sub>: Alvorlige bivirkninger (SAE)

### **Behandlingskriterier**

Beslutning om behandling med biologiske antireumatika træffes ved en ekspertvurdering (se nedenfor) af patientens diagnose, sygdomsstatus og behandlingserfaring. Biologisk behandling kan tilbydes såfremt følgende 4 delkriterier alle er til stede:

1. Aktuel og vedvarende (> 3 mdr.) moderat eller høj sygdomsaktivitet (DAS28crp  $\geq 3,2$  eller > 5,1) dokumenteret ved mindst 2 på hinanden følgende konsultationer.
2. Ekspertvurderet inflammatorisk aktiv og derved forventet reversibel sygdom.
3. Behandlingserfaring med mindst 2 non-biologiske antireumatika i relevant dosering og indtil steady state (3-4 måneder for hvert præparat eller 3-4 måneder ved kombinationsbehandling). Non-biologiske antireumatika kan anvendes sekventielt eller i kombination. Farmakoterapi med non-biologiske antireumatika er beskrevet i Dansk Reumatologisk Selskabs Kliniske Retningslinje for RA (4). Biologisk behandling kombineres som hovedregel med non-biologisk behandling, primært methotrexat i højest tolererede dosis dog minimum 15 mg/uge.
  - Ved intolerans for peroral methotrexat kan subkutan behandling med methotrexat forsøges og/eller der gives øget folinsyretilskud (max. 10 mg/uge). Hvis der fortsat er intolerans for methotrexat kan anden DMARD overvejes, f.eks. leflunomid eller salazopyrin, før biologisk monoterapi accepteres.
4. Temporær behandling med glukokortikoid systemisk eller som intraartikulær injektion afprøvet (5).

### **Ovennævnte delkriterier kan fraviges i følgende situationer:**

- a. Serielle røntgenoptagelser viser signifikant, aktuel og klinisk betydende progressiv, erosiv sygdom uanset DAS28crp værdi (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 bør 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.

Kriterier for farmakologisk behandling af RA er beskrevet indgående i Dansk Reumatologisk Selskabs Kliniske Retningslinje for diagnostik, behandling og monitorering af reumatoïd artritis (5).

**Diagnosen:** Stilles klinisk og refererer til ACR-EULAR-2010 klassifikationskriterier for RA (5). Patienter som historisk opfylder 1987 klassifikationskriterier for RA (6) opfylder tillige 2010 kriterier.

**Sygdomsaktivitet, DAS28, DANBIO:** Sygdomsaktivitet, behandling med antireumatika og effekten og eventuelle bivirkninger af denne dokumenteres i DANBIO (7). Registrering af behandlingsforløb i DANBIO er obligatorisk for alle patienter med RA, uanset type af behandling. Sygdomsaktiviteten vurderes klinisk og understøttes af parakliniske fund. Disease Activity Score (DAS28crp) (8) er et valideret og internationalt anerkendt mål for sygdomsaktivitet ved RA som anvendes obligatorisk og inrapporteres til DANBIO. Kliniske studier har vist, at anvendelse af DAS28crp under særlige forudsætninger (treat-to-target) bedrer prognosen ved reumatoïd artritis. DAS28crp er vejledende ved initiering/monitorering/dosisjustering/seponering/skift af antireumatisk behandling. DAS28crp aflæses på en skala fra 0,9-9,4 og inddeltes arbitrært i følgende intervaller: Remission (DAS28crp < 2,6), lav (2,6 - 3,2), moderat (3,2 - 5,1) og høj (> 5,1) sygdomsaktivitet. Rationel brug af DAS28crp i praksis er beskrevet i DRS-klinisk retningslinje (4). Patienter med identiske DAS28crp værdier kan præsentere sig klinisk vidt forskelligt, og den enkelte patient kan have en DAS28crp vurderet høj sygdomsaktivitet i fravær af inflammation udtrykt ved ledhævelse, påvirket biokemi og billeddiagnostiske (UL og MR) tegn til sygdomsaktivitet. DAS28crp er ikke designet til registrering af ekstraartikulær sygdomsaktivitet eller billed-diagnostisk dokumenteret inflammation og progression af ledskade. Da DAS28crp således hverken er et eksakt eller udtømmende estimat af sygdomsaktivitet, men dog et valideret monitoreringsværktøj ved reumatoïd artritis, bør der ved planlægning af den enkelte patients behandlingsbehov tillige indgå en ekspertvurdering (se nedenfor).

**Behandlingsmål:** Defineres ved stabil lav (low-DAS) eller ingen (remission) sygdomsaktivitet og tillige røntgenologisk non-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 biologiske behandlingsforløb og kan med fordel indgå ved non-biologisk behandling. En ekspert er i denne sammenhæng en speciallæge i reumatologi som praktiserer og har stor erfaring med brug af biologiske lægemidler. En ekspertvurdering er tillige en konferenceaktivitet i et fagligt miljø med deltagelse af flere reumatologer, og hvor biologisk behandling er daglig rutine. Ekspertvurderingen tager udgangspunkt i den enkelte patients sygehistorie, prognostiske risikoprofil, behandlingserfaring, radiografiske data og aktuelle symptomer og tegn på sygdomsaktivitet, herunder DAS28crp. 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.

## Valg af mulige 1. linje og efterfølgende biologiske lægemidler

Fagudvalget har valgt at gennemføre en komparativ evaluering med brug af direkte og indirekte data af effekt og sikkerhed af biologiske antireumatika. Til dette formål er primært benyttet GRADE-metodikken appliceret på metaanalyse af datamateriale modtaget fra lægemiddelproducenterne, systematisk søgning af litteratur og sekundært publicerede metaanalyser (10-11), registerdata (12) og Cochrane-reviews (13). Følgende indikatorer er valgt for effektmål:

- Klinisk effekt belyst ved et opnået American College of Rheumatology 50 % respons (ACR50-respons) (PICO 1)
- Effekt på opbremsning i udvikling af strukturel ledskade, opgjort som Total Sharp Score/Genant-Sharp-Score/Heijde-Sharp-Score (TSS) (PICO 2).

Præparaternes sikkerhed er belyst ved:

- Forekomst af alvorlige bivirkninger (Serious Adverse Events - SAEs) (PICO 4)
- Ophør med projektmedicin pga. bivirkninger (Adverse Events - AE) (PICO 3 + 4).

I fagudvalgets bedømmelse af præparaternes sikkerhed er tillige udvist et forsigtighedsprincip, idet præparerter, for hvilke der eksisterer et væsentligt og mangeårigt klinisk erfaringsgrundlag, alt andet lige, vurderes mere sikre end nyligt registrerede præparerter med begrænset erfaring og nye virkningsmekanismer.

Meta-analyse af 1. linje biologiske lægemidler er baseret på klinisk kontrollerede lægemiddelforsøg (RCTs), som sammenligner et biologisk lægemiddel i kombination med et DMARD (Methotrexat) versus placebo + DMARD i patientpopulationer, som har oplevet svigt af non-biologisk behandling (**DMARD-svigt**).

## Fagudvalgets indstillinger til biologisk præparatvalg for specifikke patientpopulationer:

P<sub>1</sub>: BIO-naive, syntetisk DMARD-svigt  
P<sub>2</sub>: BIO-svigt, syntetisk DMARD-svigt,  
P<sub>3</sub>: BIO-MONO  
P<sub>4</sub>: BIO-MONO-svigt

### Valg af biologisk 1. linje præparat til bio-naive patienter med DMARD-svigt (P<sub>1</sub>)

#### Effekt

**Klinisk effekt, ACR50-respons, (O<sub>1</sub>):** I alt 38 RCTs er fordelt på alle 9 biologiske antireumatika indgår i analysen. Alle præparerter opnår bedre effekt end placebo (=DMARDs). Overordnet er der signifikante undergruppeforskelle, hvilket indikerer en forskel præparerterne imellem (Figur 1). Fagudvalget tilskriver primært denne forskel en svagere effekt af anakinra. Efter korrektion for anakinra kan der således ikke påvises signifikant forskellige ACR50 effektmål mellem de øvrige 8 præparerter. For infliximab 3 mg/kg/8. uge finder fagudvalget dog ringere effekt end ved dosering svarende til 6 mg/kg/8. uge (moderat kvalitetsevidens).

**Radiografisk effekt, TSS, (O<sub>2</sub>):** Effekt belyst ved opbremsning i udvikling af strukturel ledskade/TSS. Analysen vanskeliggøres ved at metoden anvendt for opgørelse af TSS ikke er ens på tværs af studierne. I alt 12 RCTs indgår. For golimumab + MTX finder fagudvalget ved metaanalyse effekt på linje med placebo + MTX (Figur 2). For rituximab har fagudvalget ikke røntgenologiske data for patientgruppen **syntetisk DMARD-svigt**. For alle øvrige biologiske lægemidler finder fagudvalget signifikant bedre effekt end ved behandling med placebo (MTX).

Med forbehold for golimumab og rituximab finder fagudvalget ikke signifikant forskelle præparaterne imellem, hvad angår radiografisk effekt.

## Sikkerhed

**Ophør med projektmedicin pga. bivirkninger (withdrawals due to AEs), (O<sub>3</sub>)** Analysen baseres på i alt 38 RCTs (Figur 3). For anakinra, certolizumab, tocilizumab og infliximab 3 mg/kg forekommer behandlingsophør pga. bivirkninger signifikant hyppigere end for placebo (MTX). For øvrige præparater finder fagudvalget ingen signifikant forskel mellem placebo og biologisk behandling.

**Alvorlige bivirkninger (SAEs), (O<sub>4</sub>)**. Analysen baseres på 38 RCTs (Figur 4). Behandling med certolizumab og tocilizumab viste signifikant flere SAEs end placebo (MTX). For øvrige præparater var forekomsten af SAEs på linje med placebo.

Med det formål at afklare om denne beskrevne øgede risiko var klinisk betydningsfuld foretog fagudvalget to ekstra meta-analytiske tiltag:

#1: Samtlige biologiske lægemidler vs. placebo, på tværs af sygdoms kategorier (RA, SpA, AS), blev kombineret for at øge den statistiske styrke (Figur 5); de inkluderede studier var de blev benyttet i den øvrige RADS proces. Certolizumab fremstod herved som et biologisk lægemiddel med en særlig risiko-profil.

#2: Fagudvalget vurderede, at denne forskel kunne være betydningsfuld. På denne baggrund blev der udført en "netværks meta-analyse" der muliggjorde, at alle lægemidler kunne sammenlignes direkte på baggrund af indirekte data. Som en konsekvens af disse data, vurderede fagudvalget at samtlige alvorlige bivirkninger fra de inkluderede studier skulle gennemgås af én reumatolog, for at sikre sig, at der var tale om egentlige risici snarere end en statistisk tilfældighed. Statistisk blev der sideløbende benyttet flere modeller. Disse sandsynliggjorde at certolizumab og tocilizumab fremstod, som havende flere alvorlige bivirkninger pga. såkaldte adaptive trial designs. I et sådant design kan den almindelige 'Intention-to-treat' population give fejlvisende konklusioner. Det blev vurderet, for både certolizumab og tocilizumab, at dette studiedesign havde forårsaget dette statistiske signal ved at lade flere af deres "placebo patienter" påbegynde en aktiv-behandling inden afslutningen på 'Intention-to-treat' perioden.

Efter at fagudvalget nøje havde vurderet hver enkelt alvorlig bivirkning for samtlige patienter i alle studierne, blev konklusionen at der sandsynligvis var tale om "et statistisk artefakt" pga. de 'adaptive trial designs', idet det samme klare billede ikke kunne genfindes på individ niveau.

**Fagudvalgets indstilling til 1. linje præparatvalg for patienter karakteriseret ved syntetisk DMARD-svigt (P<sub>1</sub>)**: Tofacitinib fravælges generelt pga. manglende godkendelse hos EMA. Anakinra fravælges pga. ugunstige data for klinisk effekt. Golimumab fravælges pga. tvivlsom dokumentation for effekt på radiografiske effektmål. Rituximab er godkendt til behandling efter svigt af DMARDs inkl. biologiske lægemidler og kan derfor ikke anvendes som 1. linje. Infliximab 3 mg/kg/8 uge viser utilfredsstillende data for sikkerhed belyst ved behandlingsophør pga. bivirkninger. Tocilizumab fravælges med reference til fornævnte forsigtighedsprincip, og idet der ikke foreligger et head-to-head studie som kan dokumentere hvorvidt dette lægemiddel er ligeværdigt med TNF-alfa hæmmende behandling.

*Herefter kan uprioriteret ligestilles, abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept og infliximab 6 mg/kg/8. uge som 1. linjebehandling.*

**Fagudvalgets indstilling til 2., 3. og følgende linje biologisk præparatvalg for patienter karakteriseret ved syntetisk DMARD-svigt, BIO-svigt (P<sub>2</sub>):** Som nævnt under punktet 'patientgrundlag' er der her tale om en stor og voksende patientgruppe karakteriseret ved manglende eller aftagende effekt og/eller intolerans overfor et eller flere biologiske lægemidler. Registerstudier viser her, at sandsynligheden for respons er omvendt proportional med antallet af tidligere afprøvede biologiske lægemidler. Effekt og sikkerhed af nyt biologisk lægemiddel + DMARD efter svigt af tidligere biologisk lægemiddel (primært TNF-alfa hæmmere) er dokumenteret for abatacept, golimumab, rituximab, tocilizumab (og tofacitinib) (O<sub>1,2,3,4</sub>). For alle præparater fandtes et gunstigt forhold mellem effekt (ACR50 – O<sub>1</sub>) og sikkerhed (SAEs – O<sub>4</sub>) og behandlingsophør pga. bivirkninger (O<sub>3</sub>). For golimumab gælder særskilt, at nye radiografiske data præsenteret efter RADS 2012 lægemiddel-rekommendationen, nu tillader indplacering af dette lægemiddel som mulig 2. linjebehandling uden dog at kvalificere til 1. linje prioritet.

*Fagudvalget indstiller herefter i uprioriteret rækkefølge abatacept SC/IV, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab 6 mg/kg/8. uge, rituximab og tocilizumab som mulige 2., 3. og følgende linje præparater.*

**Patientprofiler:** Biologisk behandling af patienter med tidligere malign diagnose er med få undtagelser forbeholdt rituximab. Fravær af IgM-RF i serum er associeret med et dårligere behandlingsrespons af rituximab end ved +IgM-RF. Betydningen af IgM-RF for respons ved andre biologiske lægemidler er ikke nærmere belyst.

**Fagudvalgets indstilling til monoterapi med biologisk lægemiddel (P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>):** I lighed med DRS fastslår fagudvalget, at biologisk behandling bør forudgås af afprøvet sekventiel eller kombineret behandling med mindst 2 non-biologiske DMARDs (hvori MTX indgår) + glukokortikoid. I denne kontekst vil biologisk monoterapi være relevant hos patienten med pågående moderat eller høj sygdomsaktivitet og dokumenteret intolerans/kontraindikation overfor MTX + yderligere afprøvede non-biologiske DMARDs. Følgende biologiske lægemidler kan anvendes som monoterapi (i henhold til SPCs og PRO.medicin.dk): adalimumab, etanercept, certolizumab, og tocilizumab. Kombinationsbehandling med MTX og etanercept/adalimumab har vist sig mere effektiv end monoterapi med etanercept/adalimumab. En tilsvarende synergimekanisme er ikke vist for tocilizumab + MTX. I et nyligt offentliggjort "Head-to-Head" komparativt studie fandtes monoterapi med tocilizumab signifikant mere effektivt (ACR50 – O<sub>1</sub>) og lige så sikkert som adalimumab.

*Fagudvalget indstiller derfor tocilizumab som eneste 1. linje biologiske lægemiddel ved DMARD-intolerante patienter (P<sub>3</sub>).*

*Som 2. linje (P<sub>4</sub>) kan adalimumab, etanercept og certolizumab anvendes som monoterapi efter svigt/intolerans af tocilizumab og forudsat observeret intolerans/ kontraindikation overfor syntetiske DMARDs.*

**Præparatooverlevelse:** Studier baseret på registerdata finder kortere præparatooverlevelse for infliximab end for andre TNF-alfa hæmmere (12). En eventuel betydning af dosisøgning for præparatooverlevelse af infliximab er ikke afklaret.

Doseringstabell	Initial behandling	Vedligeholdelsesbehandling
abatacept, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen, initialdosis IV)	Intravenøst: 500 mg til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg uge 0	Subkutan injektion med 125 mg ugentligt. Første injektion samme dag som initialdosis.
abatacept, intravenøst regime	500 mg til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg uge 0, 2 og 4	500 mg til pt. ≤ 60 kg 750 mg til pt. > 60, < 100 kg 1000 mg til pt. > 100 kg hver 4. uge
etanercept, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)	50 mg	50 mg hver uge
infliximab, intravenøst regime	3 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2, 4,5 mg/kg uge 6 6 mg/kg uge 12 og 20	6 mg/kg legemsvægt hver 8. uge, dosistitrering ved behov
adalimumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)	40 mg	40 mg hver 2. uge
certolizumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)	400 mg uge 0, 2, 4	200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge
golimumab, subkutant regime (forfyldt sprøjte/pen)	50 mg	50 mg om måneden, på den samme dag hver måned som initialdosis
rituximab, intravenøst regime	1000 mg uge 0, 2	Regimet gentages hver 6. til 12. måned
tocilizumab, intravenøst regime	8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg	8 mg/kg legemsvægt, dog højst 800 mg hver 4 uge

### Vurdering af behandlingseffekt

Til vurdering af effekt anbefales primært brug ændringer i DAS-score og opnåelse af LDAS eller DAS remission og radiologisk non-progression.

### Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger

Alle patientforløb rapporteres til den kliniske database DANBIO. Dokumentation sikres før behandling ved behandlingsstart, og herefter til tiden 3, 6, 12 mdr. Yderligere kontrol afhænger af graden af sygdomskontrol, dog som minimum hver 6. mdr.

### Dosisreduktion

Der er ikke sikker evidens for at dosis kan reduceres i væsentligt omfang i forhold til dosis givet i registreringsstudierne, men dette er ikke systematisk undersøgt.

### Seponeringskriterier

Seponering gennemføres ved:

- 1) Uacceptable bivirkninger og manglende effekt som anført under skiftekriterier.
- 2) Ønske om konception eller ved konstateret graviditet. Generelt anbefales optimal sygdomskontrol op til og under graviditet: adalimumab, etanercept og infliximab kan anvendes frem til konstateret graviditet, øvrige biologiske præparater seponeres forud for (karenstid – se DANBIO patientvejledninger herom) konception.
- 3) Kritisk komorbiditet (i henhold til produktresumeer: infektion, svær hjerteinsufficiens, demyeliniserende lidelser, cancer mm.)

### **Skiftekriterier**

Opnår patienten ved en given biologisk behandling ikke det definerede behandlingsmål inden 4 måneder (lav sygdomsaktivitet + radiografisk non-progression + reduktion i et eventuelt højt forbrug af glukokortikoid), kan patienten skifte til en ny biologisk behandling.

**Måling af lægemiddelkoncentrationer og neutraliserende lægemiddelantistoffer**  
kan i plasma belyse årsagen til behandlingssvigt, dog savnes her større prospektive kliniske studier. Fagudvalget finder det præmaturt at inddrage sådanne analyser rutinemæssigt i klinisk praksis.

### **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 DRS-vejledning.

### **Undtagelse for valg af 1. linje:**

Afdelinger som ikke råder over de ressourcer som indgår i behandling af patienter med intravenøst administreret lægemiddel, kan gå videre til næstfølgende linje med subkutan administration.

**KOMBINATIONSBEHANDLING** (Lægemidlerne er angivet i ATC-nr orden)

**Behandlingskaskade for nye patienter og patienter som skal skifte biologisk behandling i kombination med methotrexat (P<sub>1</sub>)**  
 med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %

De angivne estimater viser den forventede variation som vil forekomme, afhængig af den endelige rangordning.

Ved valget skal tages hensyn til de tilstede værende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelnde afdeling.

<b>1. linje.</b>	<b>abatacept (subkutan eller intravenøst regime), etanercept, infliximab (6mg/kg hver 8 uge), adalimumab, certolizumab</b>	
	<b>Ved subkutan formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpri</b>  1. linje, 1. valg, 80 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét af lægemidlerne)	<b>Ved IV formulering som 1. linje på baggrund af lægemiddelpri</b>  1. linje, 1. valg 50 % på IV formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét IV lægemiddel)  1. linje, 2. valg: 30 % på subkutan formulering (Ved lægemiddelrekommandationen anføres ét subkutan lægemiddel)

**Behandlingskaskade ved skift af biologisk behandling i kombination med methotrexat, samt nye patienter i kombination med methotrexat som ikke kan behandles efter 1. linje (P<sub>2</sub>)**

Ved valget skal tages hensyn til de tilstede værende ressourcer, herunder fysiske rammer, i den behandelnde afdeling.

<b>2. linje ved svigt efter abatacept i 1. linje</b>  Ved lægemiddel-rekommandationen anføres ét af lægemidlerne på baggrund af den opnåede lægemiddelpri, ved at lægemiddel-rekommandationen anføres ét af lægemidlerne på baggrund af den opnåede lægemiddelpri.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>etanercept</b></li> <li>• <b>infliximab (6mg/kg hver 8 uge)</b></li> <li>• <b>adalimumab</b></li> <li>• <b>certolizumab</b></li> <li>• <b>golimumab</b></li> </ul> <p>(Hvis infliximab anføres på baggrund af den opnåede lægemiddelpri, anføres tillige det subkutane lægemiddel som har tilbudt den næst mest fordelagtige lægemiddelpri)</p>
<b>2. linje ved svigt efter TNF-hæmmere i 1. linje, samt efterfølgende linjer, uprioriteret.</b>  Der anvendes højst 2 TNF-hæmmere i det samlede behandlingsforløb.  Ved lægemiddel-rekommandationen vurderes lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpri.	<b>abatacept (subkutan eller intravenøst regime)</b>  <b>etanercept.</b> Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmere. <b>infliximab (6mg/kg hver 8 uge)</b> Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmere. <b>adalimumab.</b> Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmere. <b>certolizumab.</b> Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmere. <b>golimumab.</b> Der anbefales højst behandling med 2 TNF-hæmmere. Anvendes sædvanligvis ikke ved primær svigt af TNF-hæmmere. <b>rituximab,</b> anvendes især ved positiv reumafaktor/CCP eller tidlige cancer. Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med svær erosiv sygdom. <b>tocilizumab.</b> Anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom.

## MONOTERAPI (Lægemidlerne er angivet i ATC-nr orden)

### **Behandlingskaskade for nye patienter i monoterapi (P<sub>3</sub>),** med angivelse af behandlingsmål for 1. linje i %

Ved valget skal tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer,  
herunder fysiske rammer, i den behandelnde afdeling.

<b>1. linje, 80 %</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tocilizumab</b> (anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom)</li> </ul>
-----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Behandlingskaskade for skifte patienter i monoterapi, samt nye patienter som ikke kan behandles efter 1. linje (P<sub>4</sub>),**

Ved valget skal tages hensyn til de tilstedeværende ressourcer,  
herunder fysiske rammer, i den behandelnde afdeling.

<b>2. linje, uprioriteret</b> Ved lægemiddel-rekommandationen anføres lægemidlerne i rækkefølge på baggrund af den opnåede lægemiddelpriis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>etanercept</b></li> <li>• <b>adalimumab</b></li> <li>• <b>certolizumab</b></li> <li>• <b>tocilizumab</b> (anvendes sædvanligvis ikke til patienter med leversygdom)</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Efterlevelsesmål:**

Der vil årligt kunne blive foretaget udtræk fra DANBIO vedrørende anvendelsen af biologisk medicin på de reumatologiske afdelinger i Danmark fordelt på de enkelte lægemidler. Dette gælder både det prævalente forbrug og ordination af 1. linje biologisk behandling.

Det forventede samlede nationale efterlevelsesmål for 1. linje lægemiddel er på 80 % af patienterne for nye patienter.

### **Bilag**

1. GRADE metode og materialer
2. GRADE Forest Plots RA
3. GRADE Evidens profil RA

## Referencer

1. Sorensen K. Rheumatoid Arthritis in Denmark. Two Population Studies. *Dan Med Bull* 1973;20(3):86-93
2. Symmonds DM, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DI, Silman AJ. The Occurrence of Rheumatoid Arthritis in the United Kingdom: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735-739
3. Danbio Årsrapport for 2012:<https://danbio-online.dk/formidling>
4. Hetland MH, Christensen IJ, Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with Rheumatoid Arthritis treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. *ArthritisRheum* 2010; 62: 22-32
5. Dansk Reumatologisk Selskabs Kliniske Retningslinje for Diagnostik, Behandling og Monitorering af Reumatoid Artritis:  
[http://www.danskreumatologiskselskab.dk/images/rokquickcart/pdf\\_files/Rheumatoid\\_Arthritis\\_Kliniske\\_Vejledning/drs\\_kliniske\\_retningslinje\\_for\\_ra.pdf](http://www.danskreumatologiskselskab.dk/images/rokquickcart/pdf_files/Rheumatoid_Arthritis_Kliniske_Vejledning/drs_kliniske_retningslinje_for_ra.pdf)
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 1580-1588 2010  
Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries FJ, Cooper NS et al. The American Rheumatism 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 1988;31:315-324
8. Danbio: Dansk Reumatologisk Database. <http://www.danbio-online.dk>
9. J. Fransen, P.L.C.M. van Riel. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S93-S99
10. The GRADE Working Group: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
11. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol* 2011 Jan;40(1):1-7
12. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomizec controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007 Nov-Dec;36(6):411-7
13. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Ostergaard M. 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 DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):22-32.
14. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao paulo Med J* 2010;128(5):309-310
15. Grijalva CG, Chen L, Delzell E et al. Initiation of tumor necrosis factor-G antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2331-9.

<b>Fagudvalgs sammensætning</b>	<p><b>Formand Ulrik Tarp</b>, Ledende overlæge, lektor, dr.med., Dansk Medicinsk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p><b>Næstformand, Lis Smedegaard Andersen</b>, ph.d., speciallæge i intern medicin og reumatologi, Dansk Reumatologisk Selskab</p> <p><b>Vivian Kjær Hansen</b>, Ledende overlæge, Region Nordjylland</p> <p><b>Tove Lorenzen</b>, Specialeansvarlig overlæge, Region Midtjylland</p> <p><b>Hanne Merete Lindegaard</b>, Overlæge, ph.d., Region Syddanmark</p> <p><b>Michael Bo Stoltenberg</b>, Overlæge, ph.d., Region Sjælland</p> <p><b>Hanne Slott Jensen</b>, Ledende overlæge, dr. med., Region Hovedstaden</p> <p><b>Birgitte Brock</b>, Overlæge, lektor, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Camilla Munk Mikkelsen</b>, Farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Dorte Vendelbo Jensen</b>, Overlæge, DANBIO</p> <p><b>Karsten Heller Asmussen</b>, Overlæge, ph.d. Inviteret af formanden</p> <p><b>Troels Herlin</b>, Overlæge, professor, dr.med. Inviteret af formanden</p> <p><b>Robin Christensen</b>, Cand. scient., PhD, Lektor i medicinsk statistik, Inviteret af formanden</p>
---------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Maj 2012	
2.0	Februar 2014	2. vurdering Nøje gennemgang af SAE for specielt certolizumab og tocilizumab. Behandlingskaskaden er opdelt i "Kombinationsbehandling" og "Monoterapi". Golimumab indgår som 2. linje i kombinationsbehandling.

## Litteraturudvælgelse ekstraktion af data, og evidenssyntese

### Litteraturudvælgelse og ekstraktion af data

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

I kommissorierne for de tre RADS fagudvalg for biologisk behandling (eng. *Intervention*) af hhv. dermatologiske, gastroenterologiske og reumatologiske lidelser er angivet, at behandlingsvejledningerne skal indeholde kriterier for initiering og seponering af biologisk behandling. Uover en systematisk oversigt (eng. *Systematic review*) af alle de publicerede artikler der kunne benyttes til at underbygge de givne spørgsmål, blev de respektive partnere fra industrien spurgt om at gøre opmærksom på undersøgelser af netop deres produkt og evt. indlevere data; data skulle være at betragte som *peer reviewed*, således at lødigheden var blevet vurderet efter gældende videnskabelige retningslinjer.

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

### Datasyntese

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

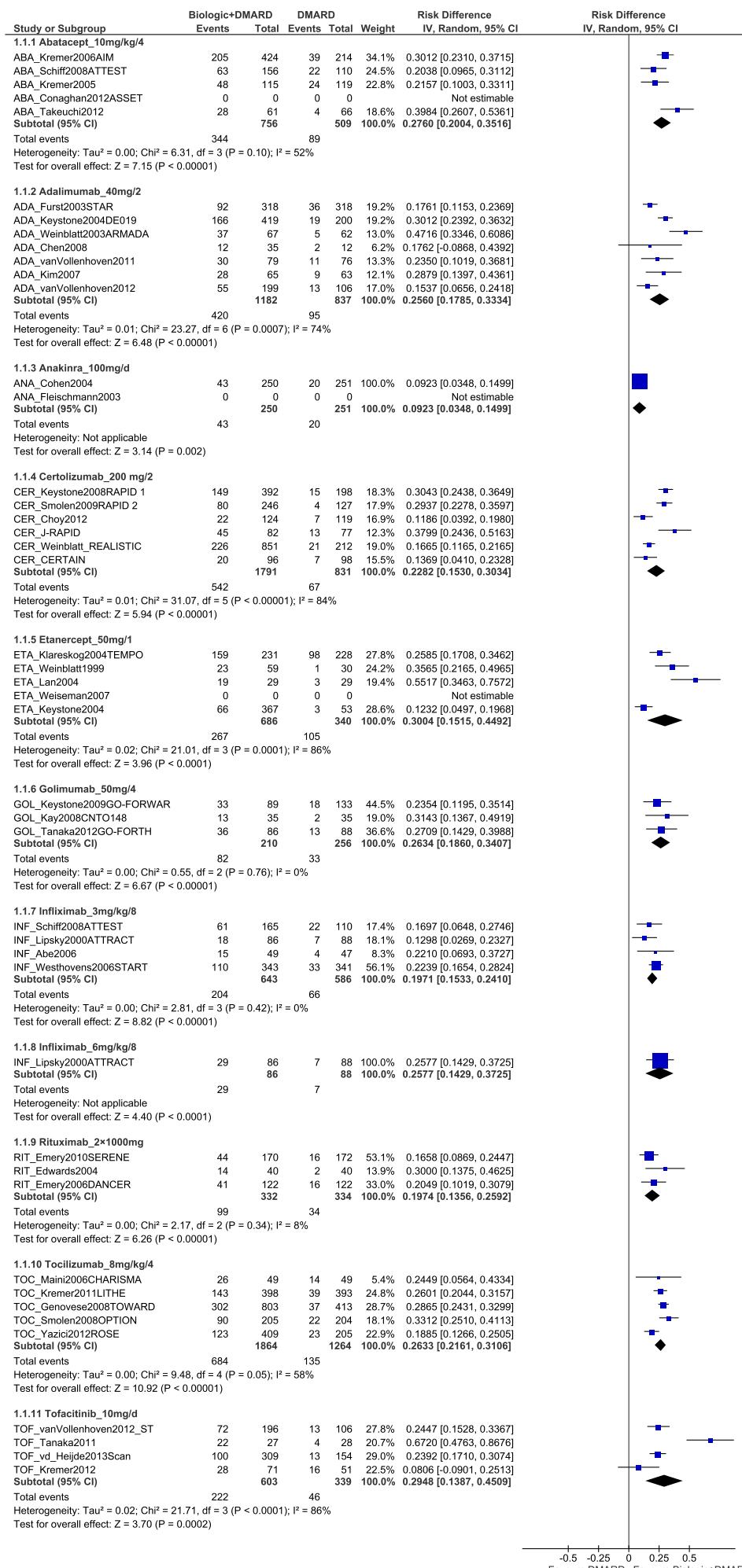
statistiske konventioner gælder, at hvis 95% sikkerhedsgrænserne ikke overlapper ”nul-linjen”, er det pågældende datapunkt at betragte som statistisk signifikant forskelligt fra kontrolgruppen ( $P<0,05$ ).

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

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

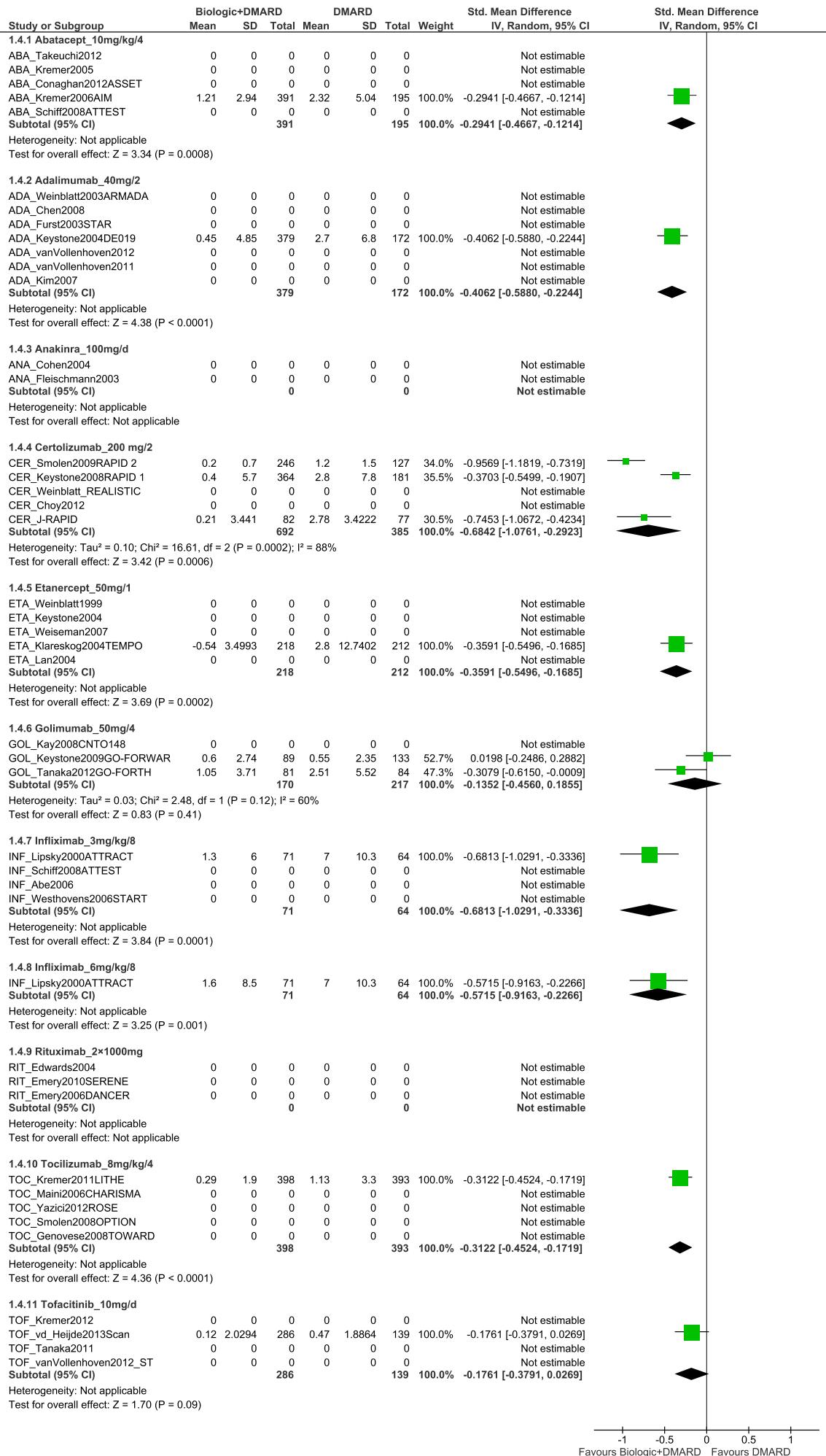
Det sidste der uddrages af forest plottet er hvorvidt de forskellige studier er ensartede (homogene); hvis studie resultaterne ikke er ensartede beskrives inkonsistensen ved det såkaldte  $I^2$  index. Et  $I^2$  under 25% er ikke af betydning;  $I^2$  større 50% er vanskelligt at fortolke, da metaanalysen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

# 1) Biologic+DMARD vs. DMARD [DMARD failure], ACR50% respons

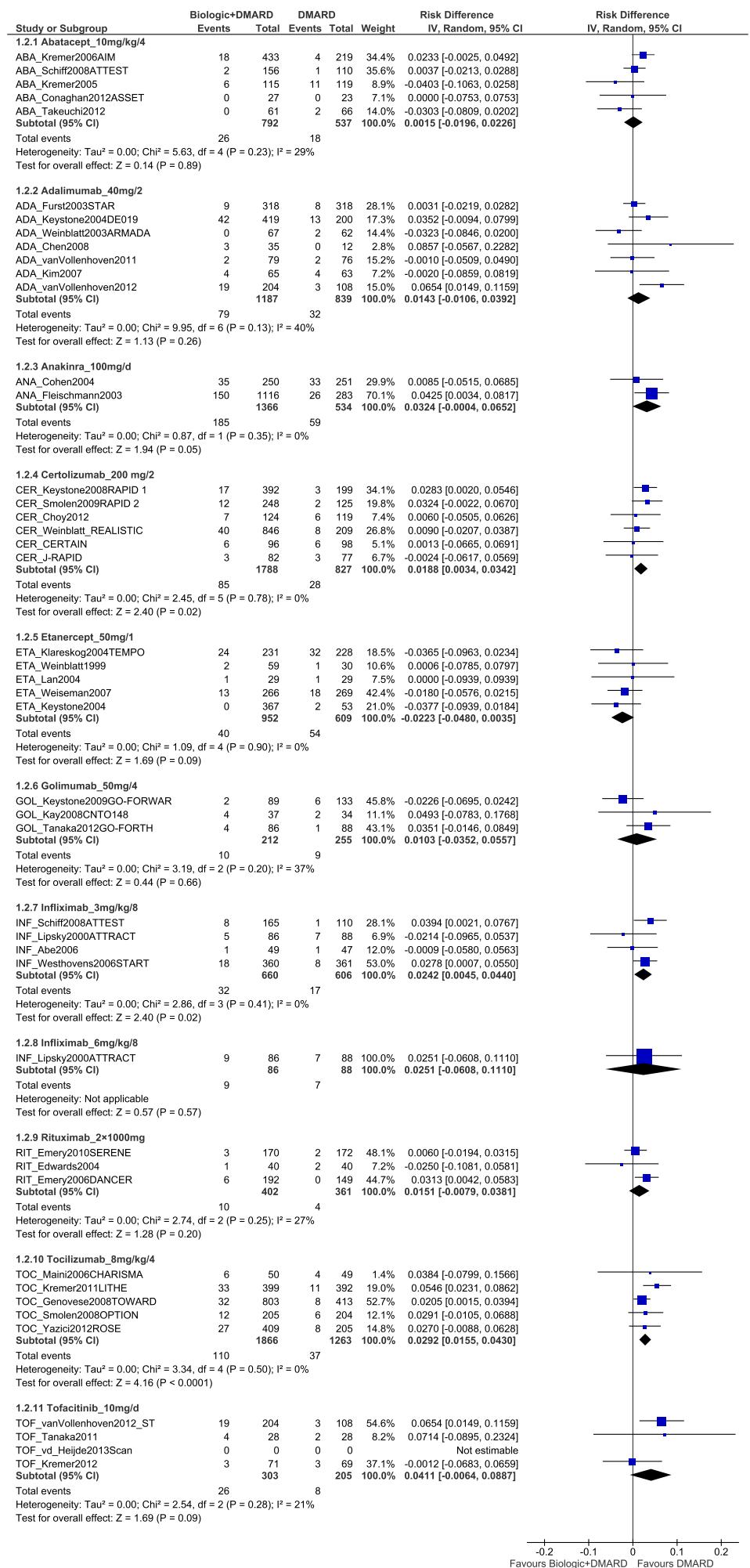


Test for subgroup differences:  $\text{Chi}^2 = 30.29$ , df = 10 ( $P = 0.0008$ ),  $I^2 = 67.0\%$

## 2) Biologic+DMARD vs. DMARD [DMARD failure], Total Sharp Score



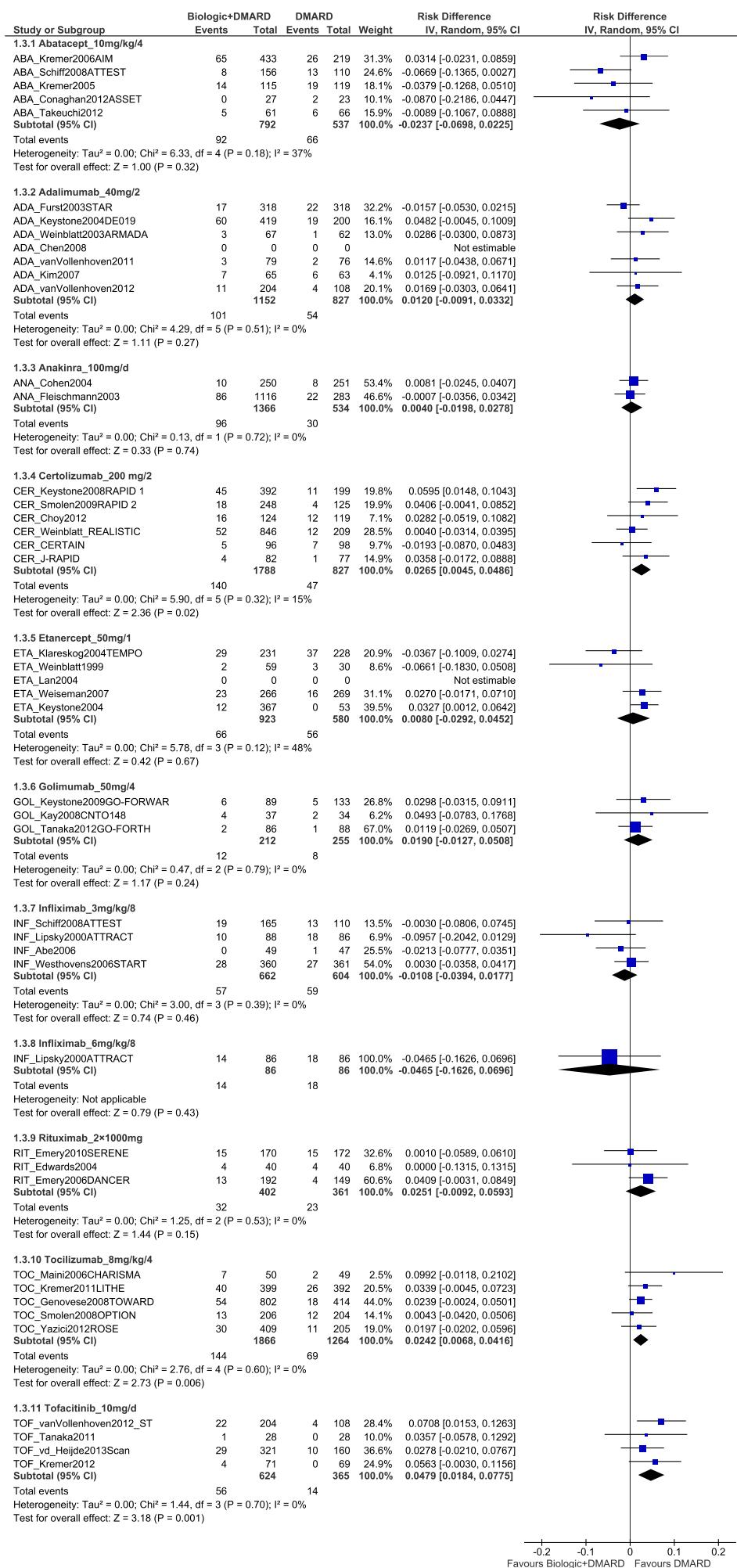
3) Biologic+DMARD vs. DMARD [DMARD failure], Frafald (drop-out) pga. bivirkninger



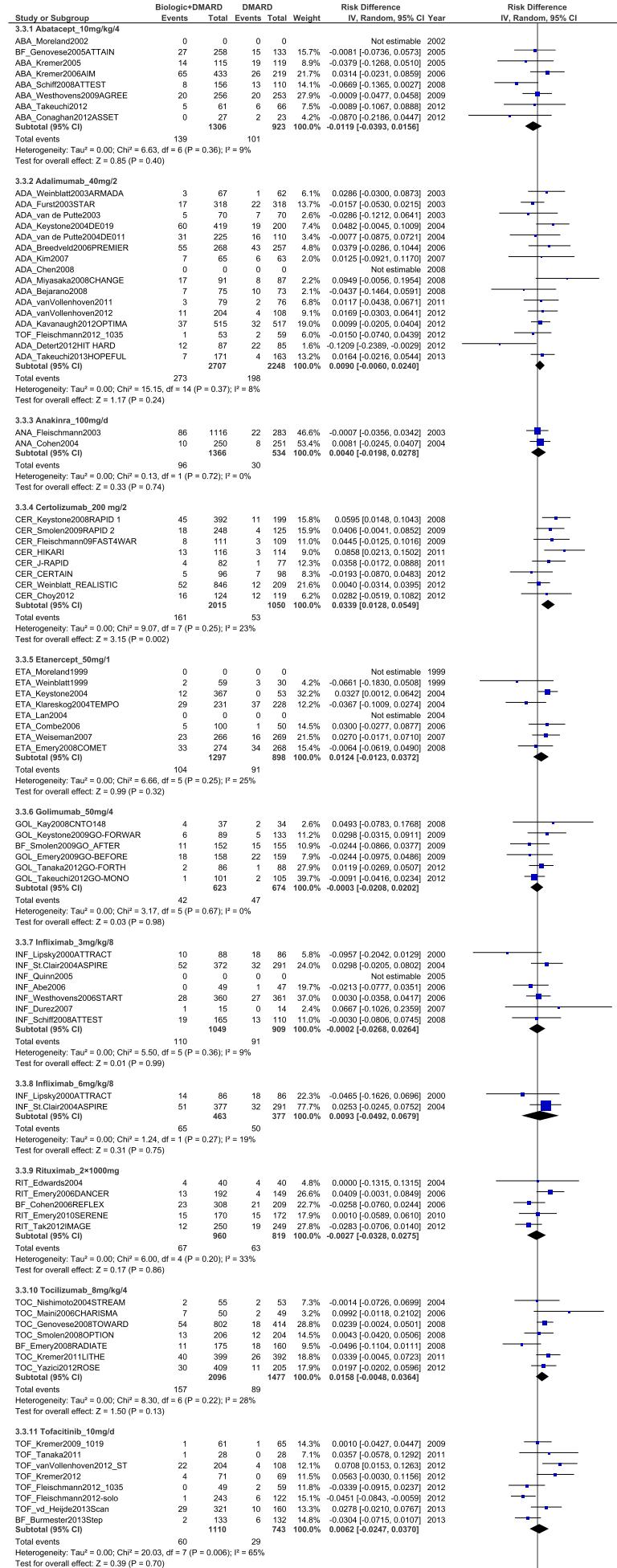
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 16.60, df = 10 (P = 0.08), I<sup>2</sup> = 39.8%

0.2 0.1 0 0.1 0.2  
Favours Biologic+DMARD Favours DMARD

4) Biologic+DMARD vs. DMARD [DMARD failure], Alvorlige bivirkninger (SAEs)

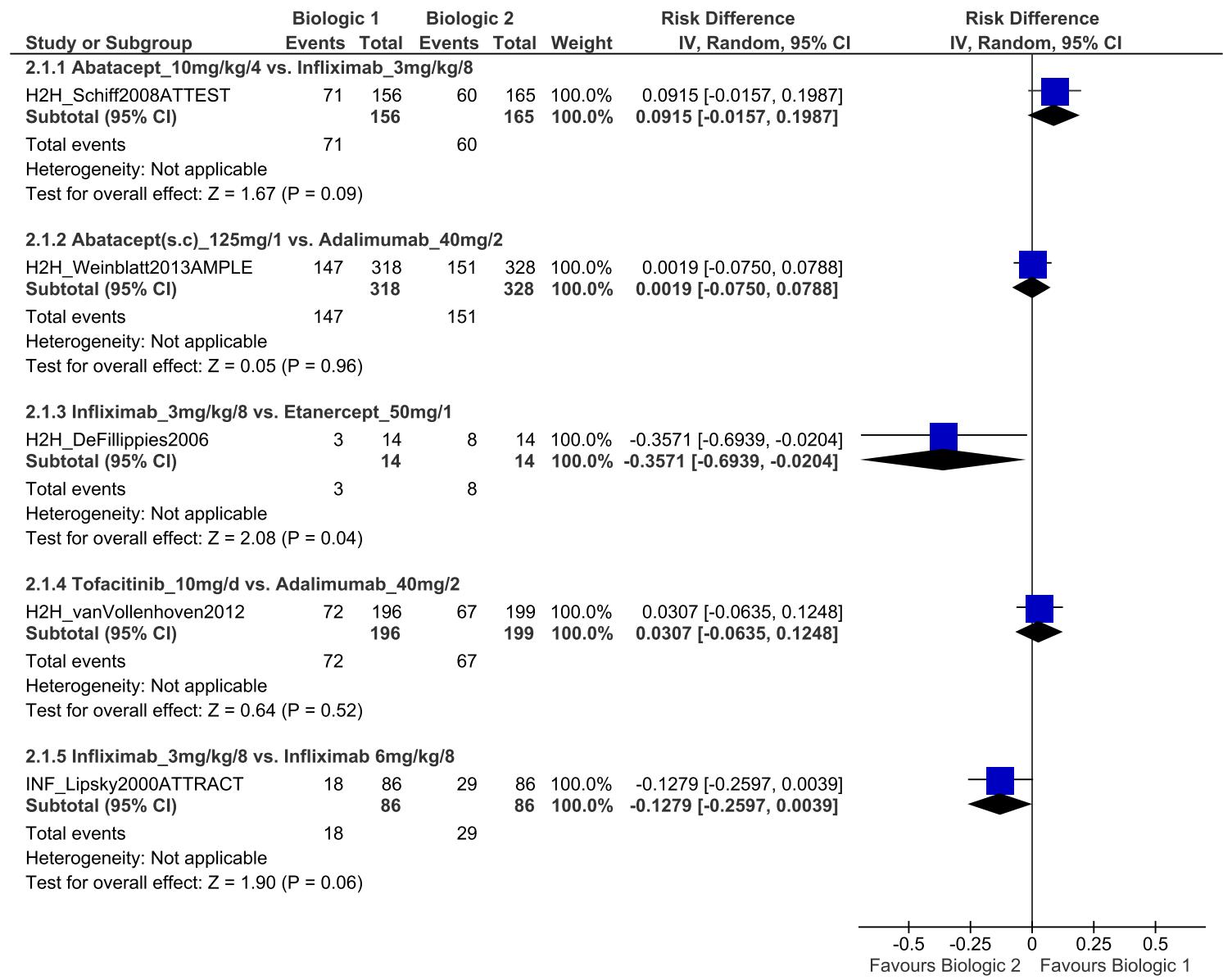


5) Biologic vs. Placebo [DMARD failure+Naïve og Biologic failure], Alvorlige bivirkninger (SAEs)



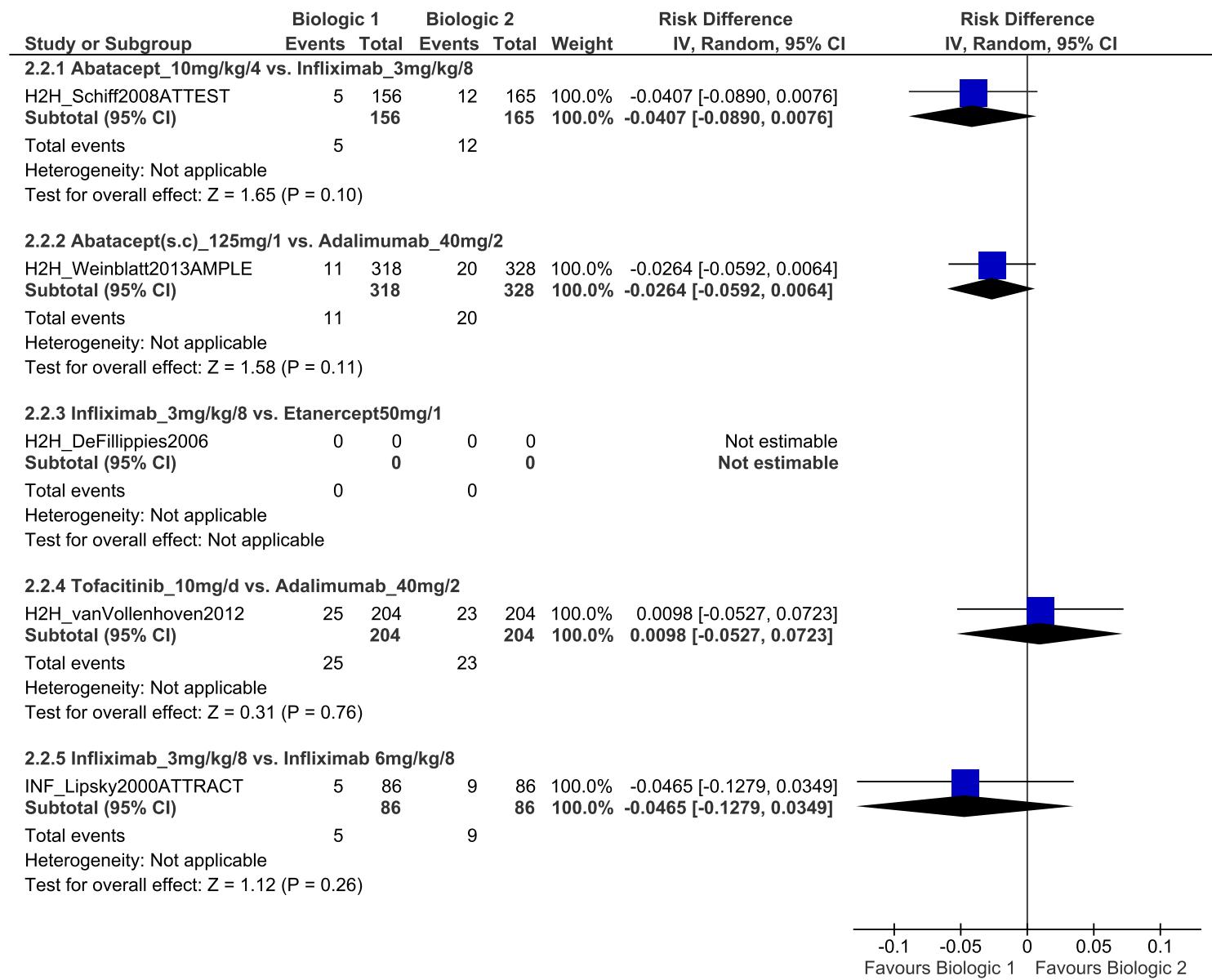
-0.2 -0.1 0 0.1 0.2  
Favours Biologic+DMARD Favours DMARD

6) Biologic+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure], ACR50% respons

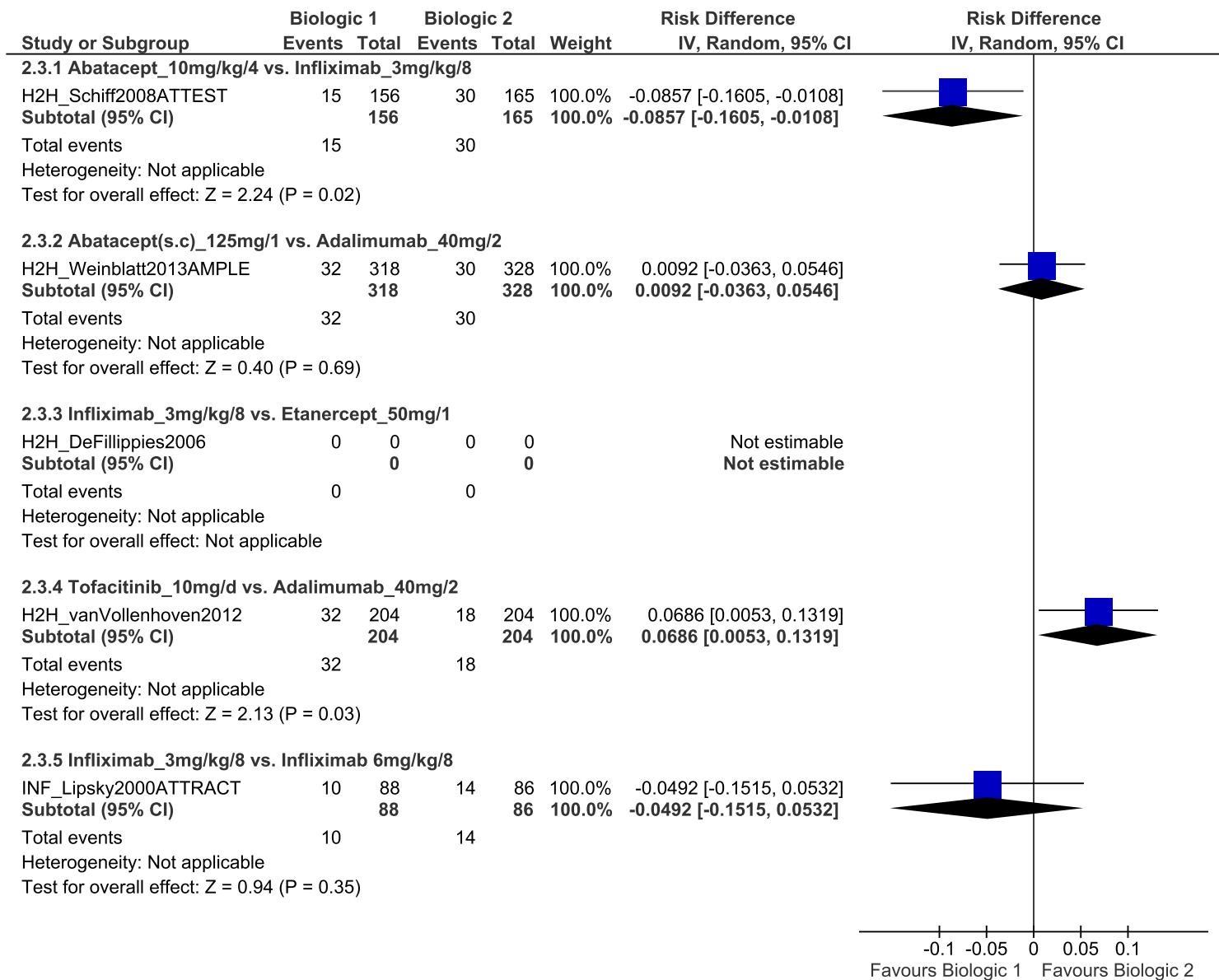


7) Biologic+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure], Total Sharp Score

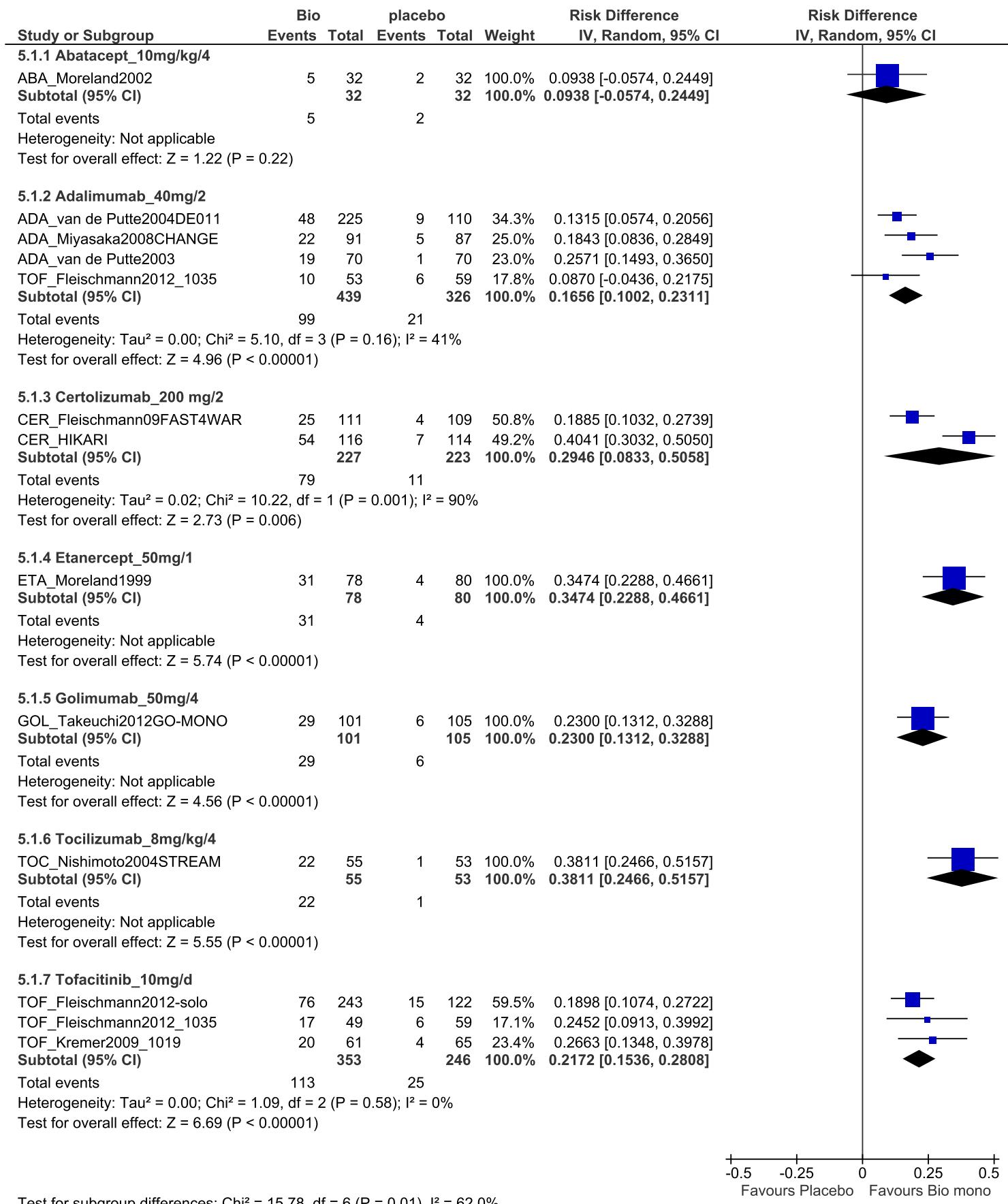
8) Biologic+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure], Frafald (drop-out) pga. bivirkninger



9) Biologic+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure], Alvorlige bivirkninger (SAEs)

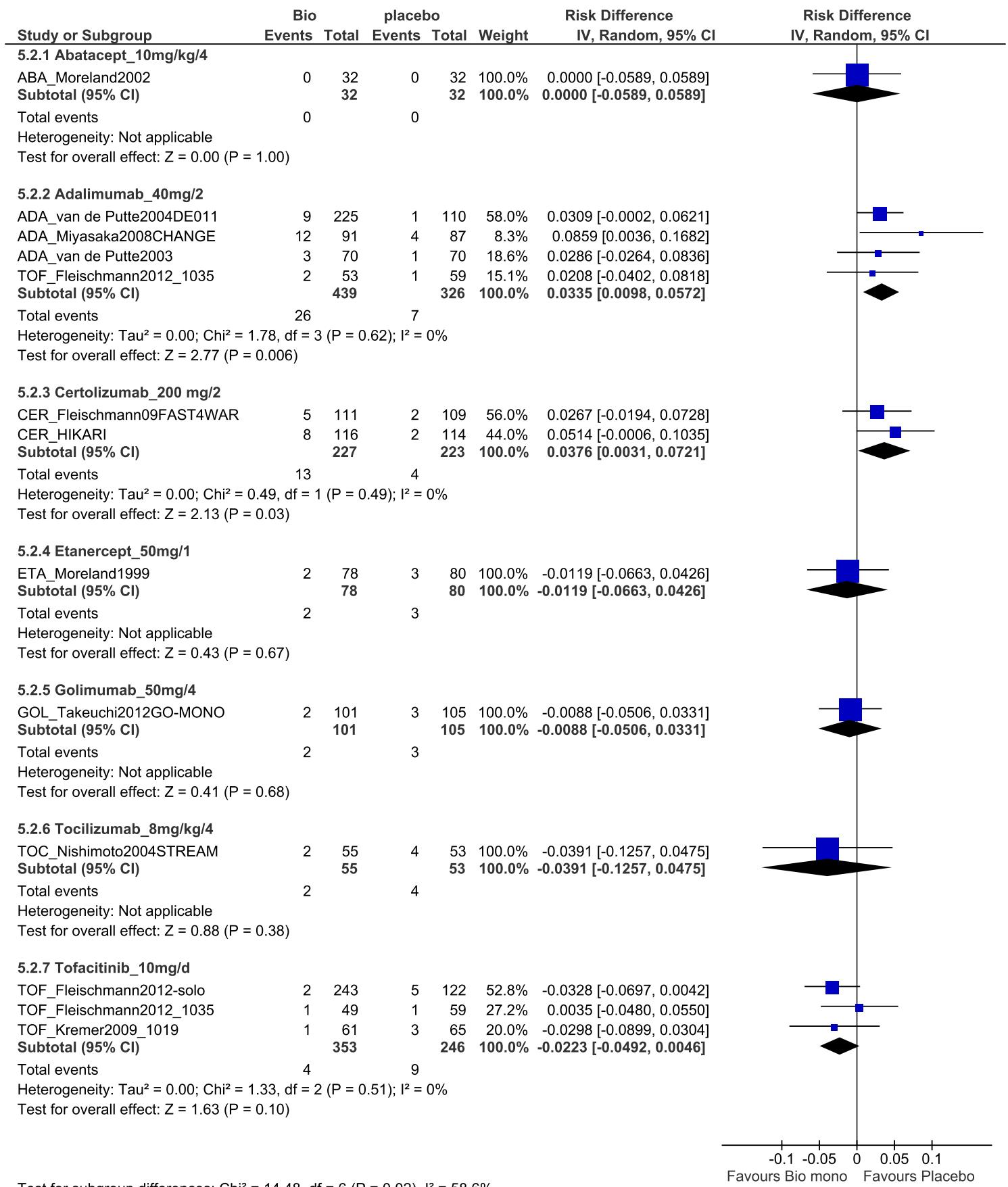


10) Bio mono vs. placebo [DMARD failure], ACR50% respons

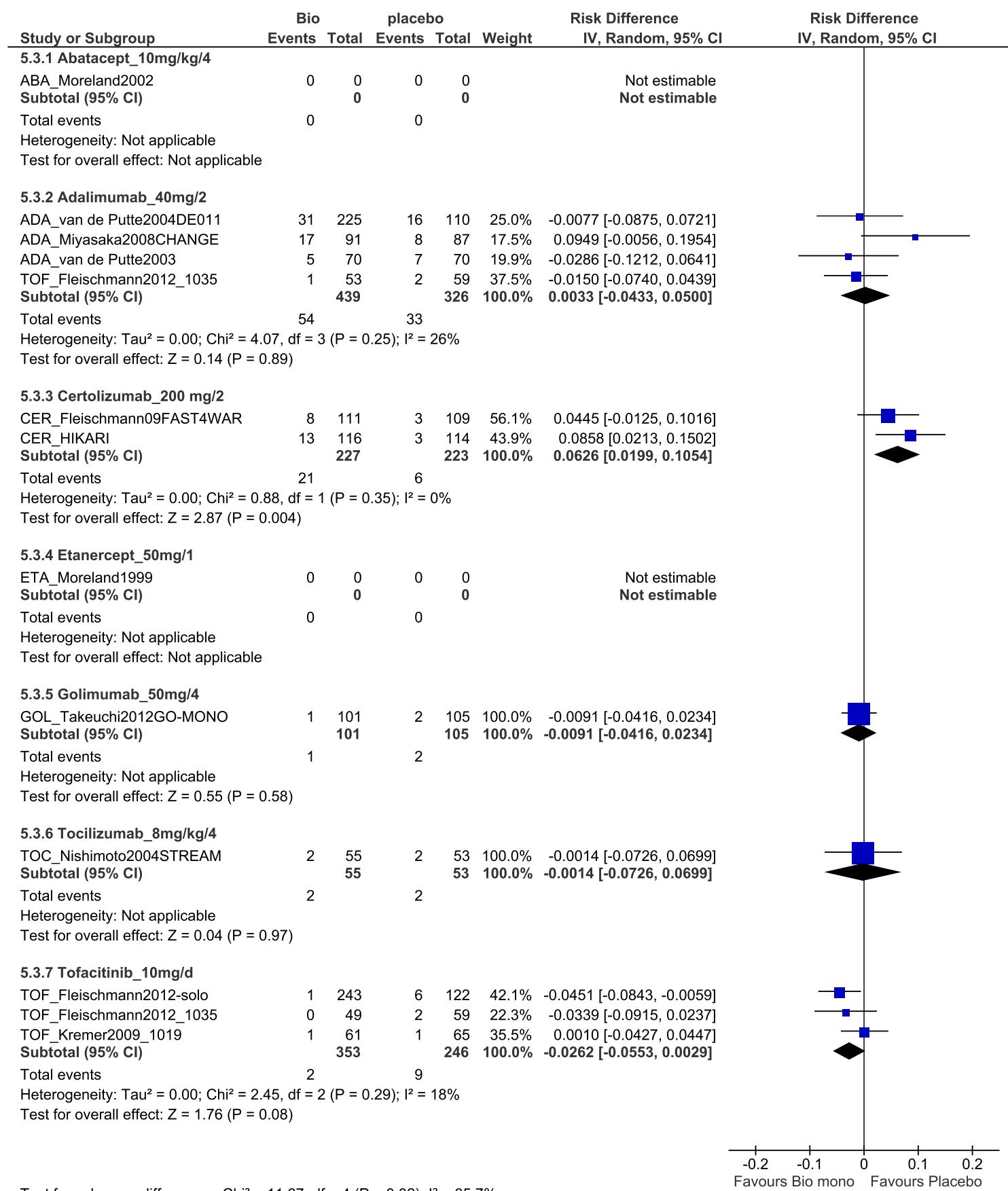


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 15.78, df = 6 (P = 0.01), I<sup>2</sup> = 62.0%

11) Bio mono vs. placebo [DMARD failure], Frafald (drop-out) pga. bivirkninger



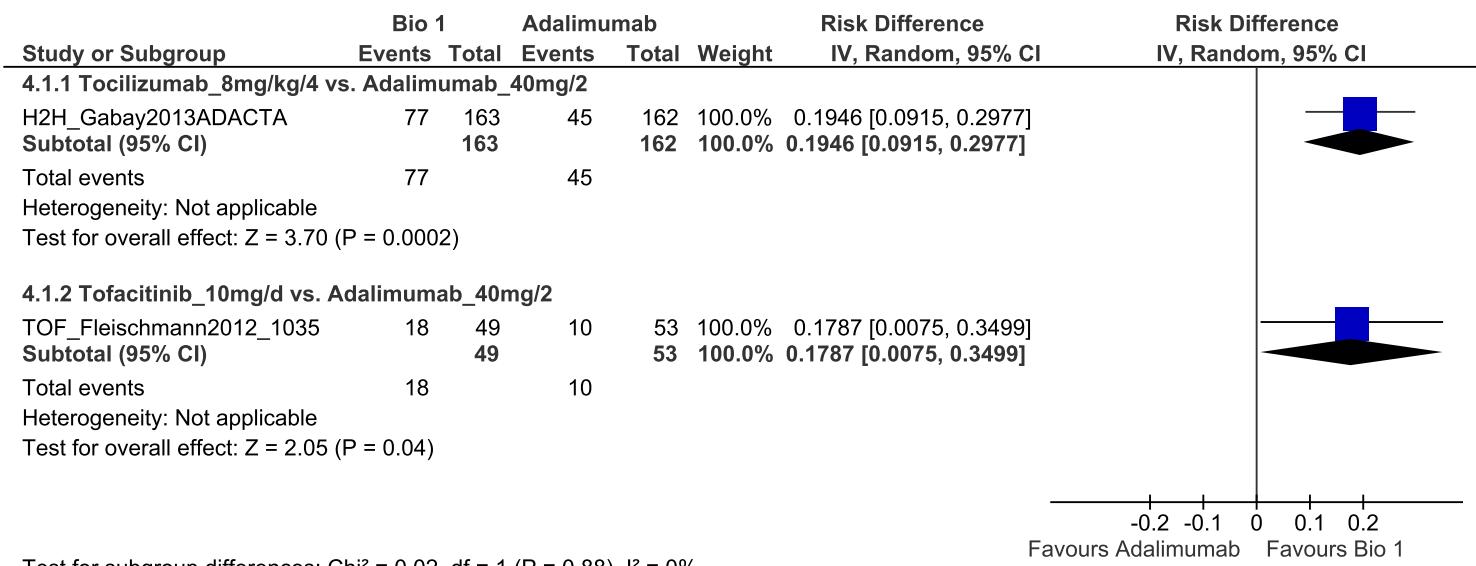
12) Bio mono vs. placebo [DMARD failure], Alvorlige bivirkninger (SAEs)



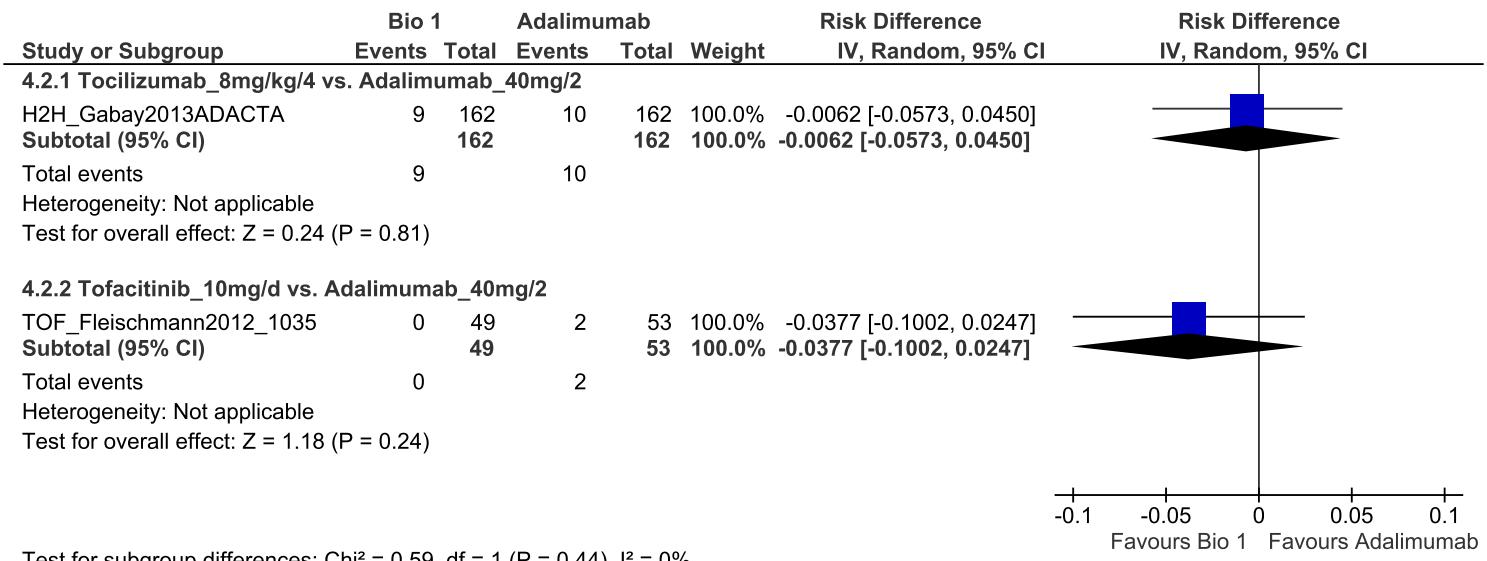
Test for subgroup differences:  $\chi^2 = 11.67$ , df = 4 ( $P = 0.02$ ),  $I^2 = 65.7\%$

-0.2 -0.1 0 0.1 0.2  
Favours Bio mono Favours Placebo

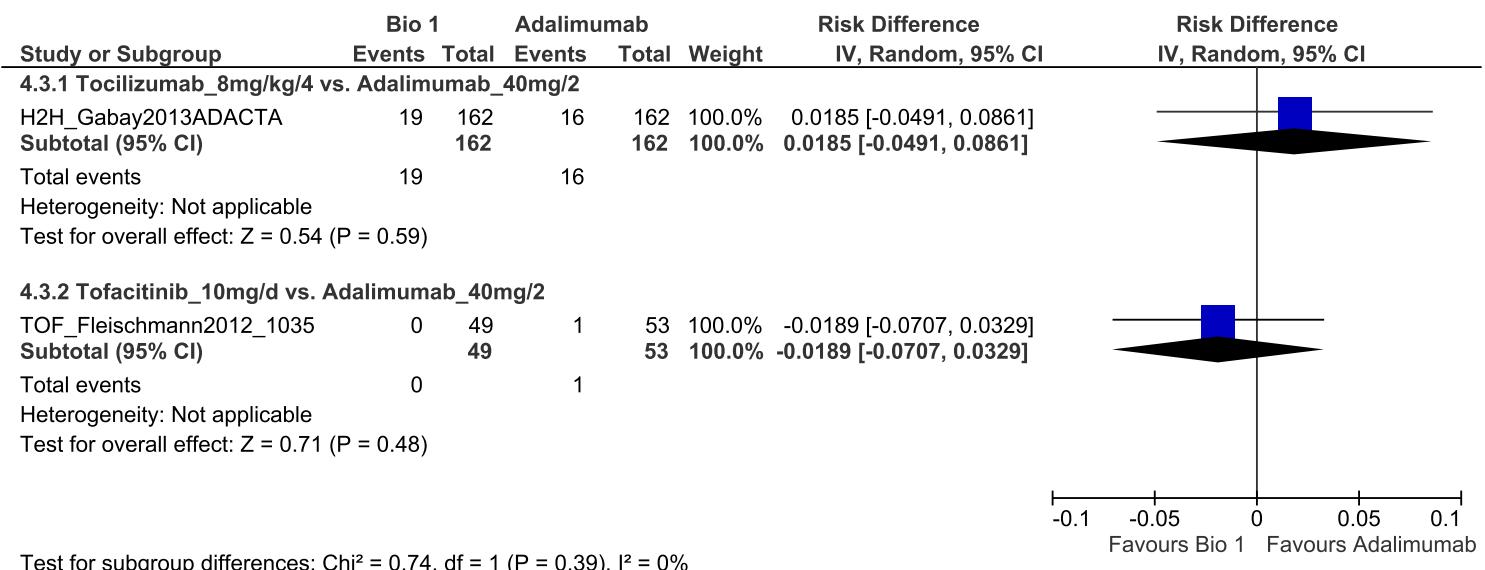
13) Bio mono vs. Bio mono [DMARD failure], ACR50% response



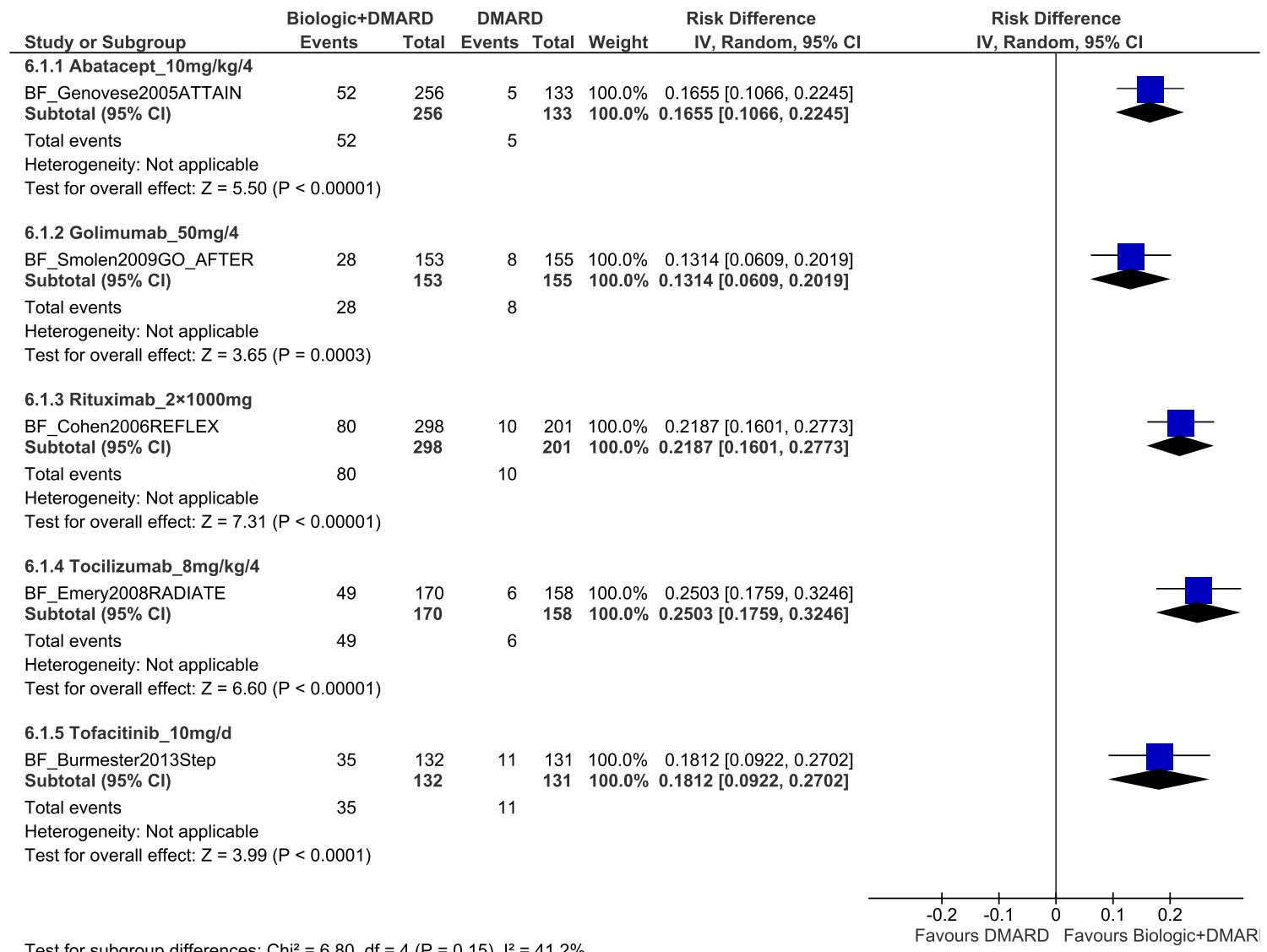
14) Bio mono vs. Bio mono [DMARD failure], Frafald (drop-out) pga. bivirkninger



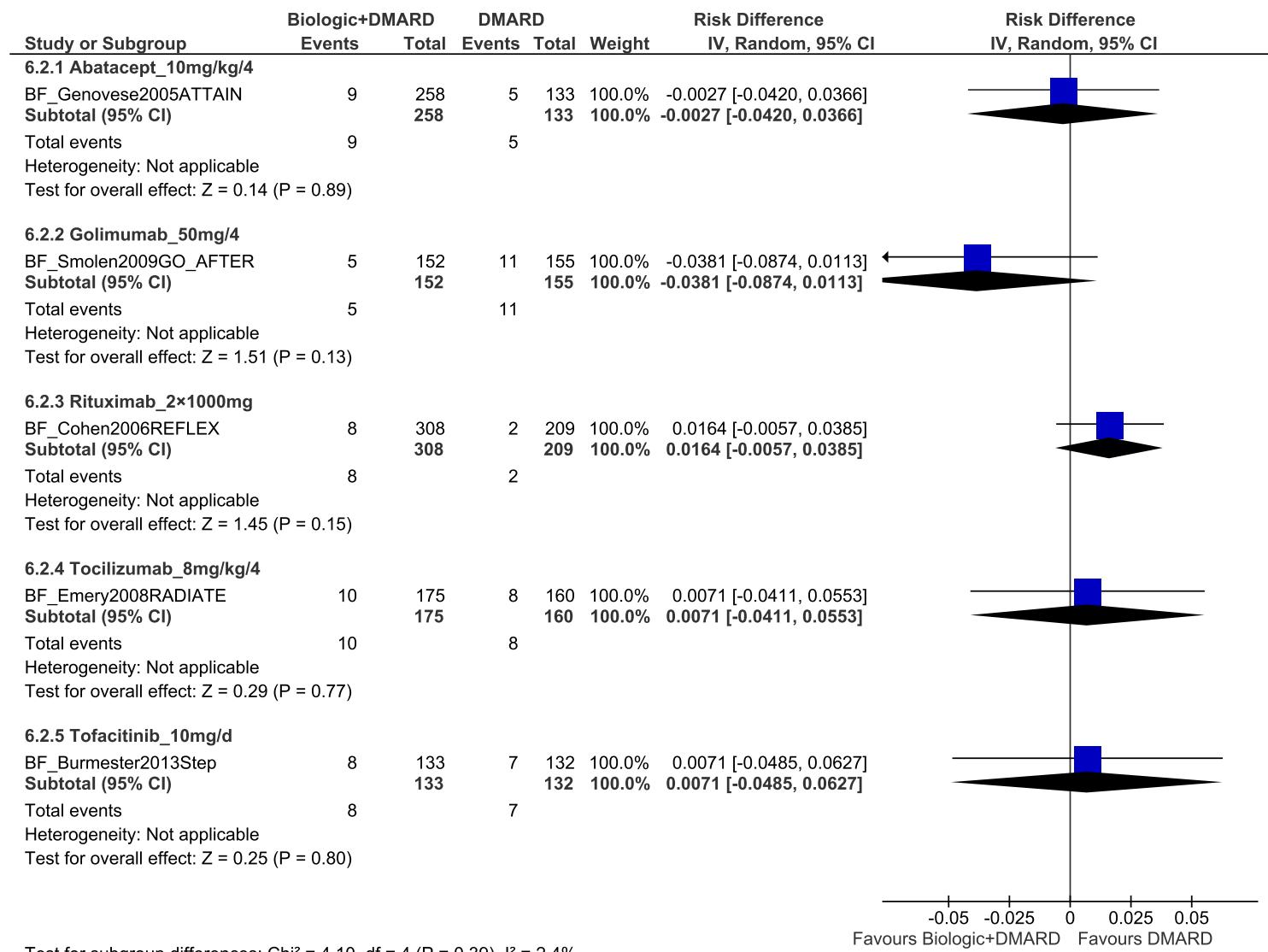
15) Bio mono vs. Bio mono [DMARD failure], Alvorlige bivirkninger (SAEs)



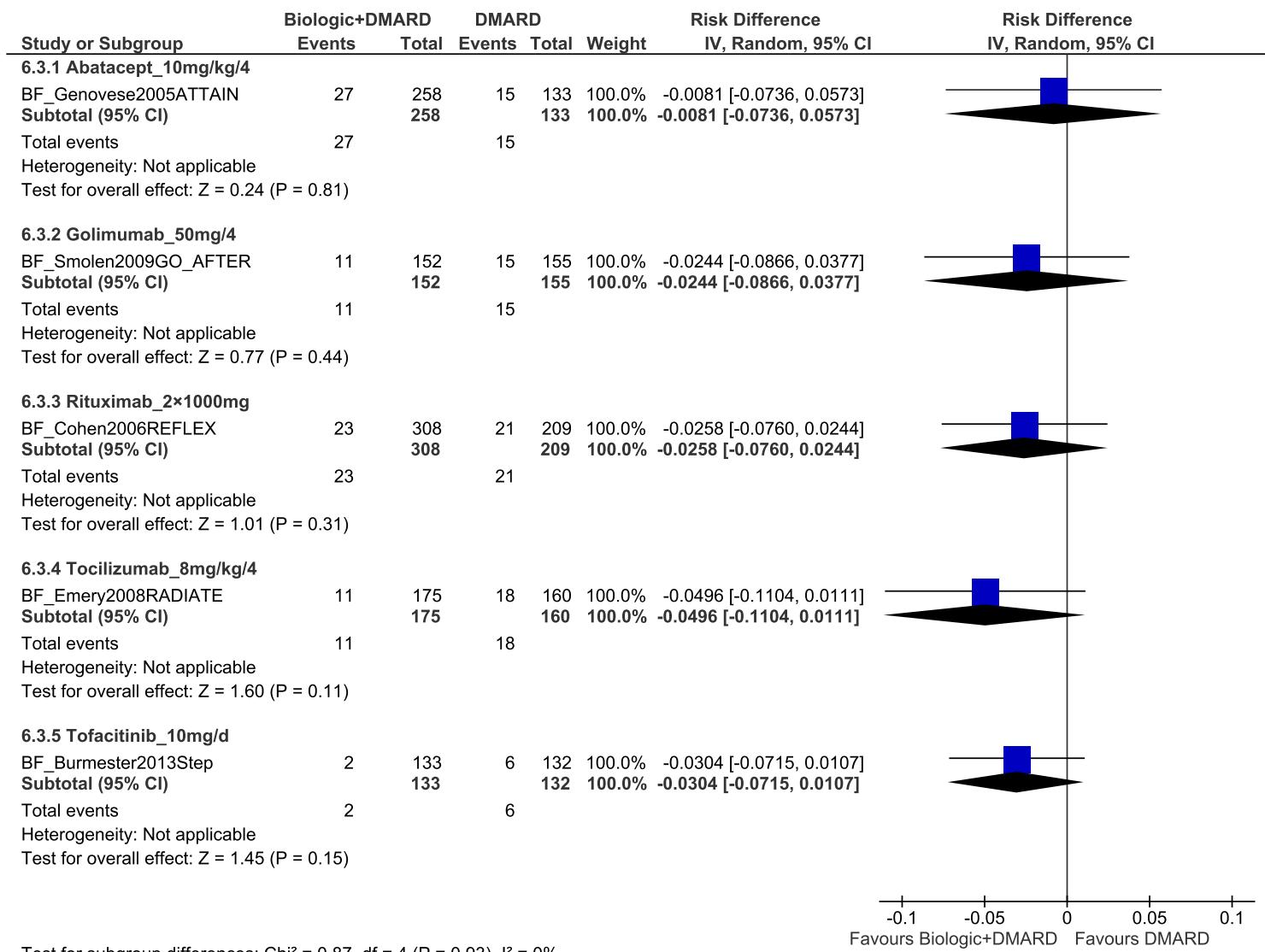
16) Biologic+DMARD vs. DMARD [Biologic failure], ACR50% respons



17) Biologic+DMARD vs. DMARD [Biologic failure], Frafald (drop-out) pga. bivirkninger



18) Biologic+DMARD vs. DMARD [Biologic failure], Alvorlige bivirkninger (SAEs)



Bilag 3. Evidens profil RA

Question: Should Biologic+DMARD vs DMARD be used for Rheumatoid Arthritis [DMARD failure]?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	DMARD	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	344/756 (45.5%)	89/509 (17.5%)	RR 2.54 (1.8 to 3.56)	276 more per 1000 (from 200 more to 352 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Adalimumab_40mg/2</b>												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	420/1182 (35.5%)	95/837 (11.4%)	RR 3.04 (2.36 to 3.91)	256 more per 1000 (from 176 more to 333 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Anakinra_100mg/d</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	43/250 (17.2%)	20/251 (8%)	RR 2.16 (1.31 to 3.56)	92 more per 1000 (from 35 more to 150 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Certolizumab_200 mg/2</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	542/1791 (30.3%)	67/831 (8.1%)	RR 3.69 (2.64 to 5.16)	228 more per 1000 (from 153 more to 303 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Etanercept_50mg/1</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	267/686 (38.9%)	105/340 (30.9%)	RR 3.48 (1.4 to 8.64)	300 more per 1000 (from 152 more to 449 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Golimumab_50mg/4</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82/210 (39%)	33/256 (12.9%)	RR 2.94 (2.05 to 4.23)	263 more per 1000 (from 186 more to 341 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	204/643 (31.7%)	66/586 (11.3%)	RR 2.64 (1.86 to 3.73)	197 more per 1000 (from 153 more to 241 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Infliximab_6mg/kg/8</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	29/86 (33.7%)	7/88 (8%)	RR 4.24 (1.96 to 9.16)	258 more per 1000 (from 143 more to 373 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Rituximab_2x1000mg</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/332 (29.8%)	34/334 (10.2%)	RR 2.84 (1.98 to 4.07)	197 more per 1000 (from 136 more to 259 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>												
5	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	684/1864 (36.7%)	135/1264 (10.7%)	RR 3.27 (2.51 to	263 more per 1000 (from 216	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT



4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/303 (8.6%)	8/205 (3.9%)	RR 2.09 (0.92 to 4.74)	41 more per 1000 (from 6 fewer to 89 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	92/792 (11.6%)	66/537 (12.3%)	RR 0.81 (0.51 to 1.31)	24 fewer per 1000 (from 70 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Adalimumab_40mg/2</b>												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	101/1152 (8.8%)	54/827 (6.5%)	RR 1.22 (0.87 to 1.69)	12 more per 1000 (from 9 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Anakinra_100mg/d</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	96/1366 (7%)	30/534 (5.6%)	RR 1.04 (0.69 to 1.55)	4 more per 1000 (from 20 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Certolizumab_200 mg/2</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	140/1788 (7.8%)	47/827 (5.7%)	RR 1.43 (1.02 to 2.01)	27 more per 1000 (from 5 more to 49 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Etanercept_50mg/1</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	66/923 (7.2%)	56/580 (9.7%)	RR 0.97 (0.55 to 1.71)	8 more per 1000 (from 29 fewer to 45 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Golimumab_50mg/4</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/212 (5.7%)	8/255 (3.1%)	RR 1.84 (0.76 to 4.42)	19 more per 1000 (from 13 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57/662 (8.6%)	59/604 (9.8%)	RR 0.86 (0.61 to 1.22)	11 fewer per 1000 (from 39 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Infliximab_6mg/kg/8</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	14/86 (16.3%)	18/86 (20.9%)	RR 0.78 (0.41 to 1.46)	47 fewer per 1000 (from 163 fewer to 67 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Rituximab_2x1000mg</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	32/402 (8%)	23/361 (6.4%)	RR 1.25 (0.73 to 2.15)	25 more per 1000 (from 9 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	144/1866 (7.7%)	69/1264 (5.5%)	RR 1.47 (1.11 to 1.95)	24 more per 1000 (from 7 more to 42 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	56/624 (9%)	14/365 (3.8%)	RR 1.93 (1.11 to 3.37)	48 more per 1000 (from 18 more to 76 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	391	195	-	SMD 0.29 lower (0.47 to 0.12 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Adalimumab_40mg/2 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	183	172	-	SMD 0.44 lower (0.65 to 0.23 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Anakinra_100mg/d (Better indicated by lower values)												
0	No evidence available					none	0	-	-	not pooled		CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Certolizumab_200 mg/2 (Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	692	385	-	SMD 0.68 lower (1.08 to 0.29 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Etanercept_50mg/1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>4,5</sup>	no serious imprecision	none	218	212	-	SMD 0.36 lower (0.55 to 0.17 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Golimumab_50mg/4 (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	serious <sup>6</sup>	none	170	217	-	SMD 0.14 lower (0.46 lower to 0.19 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	71	64	-	SMD 0.68 lower (1.03 to 0.33 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Infliximab_6mg/kg/8 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	71	64	-	SMD 0.57 lower (0.92 to 0.23 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Rituximab_2x1000mg (Better indicated by lower values)												
0	No evidence available					none	0	-	-	not pooled		CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	398	393	-	SMD 0.31 lower (0.45 to 0.17 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	serious <sup>6</sup>	none	286	139	-	SMD 0.18 lower (0.38 lower to 0.03 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Heterogeneity

<sup>2</sup> Upper limit of CI support potential risk of harm

<sup>3</sup> Lower limit of CI support potential risk of no harm

<sup>4</sup> Due to interpretation of outcome

<sup>5</sup> Due to inclusion criteria in the TEMPO trial

<sup>6</sup> Not statistically significant

**Question:** Should Biologic vs Placebo be used for Rheumatoid Arthritis [DMARD failure & naïve og Biologic failure]?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Abatacept_10mg/kg/4</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	139/1306 (10.6%)	101/923 (10.9%)	RR 0.92 (0.7 to 1.21)	12 fewer per 1000 (from 39 fewer to 16 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Adalimumab_40mg/2</b>												
16	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	273/2707 (10.1%)	198/2248 (8.8%)	RR 1.1 (0.91 to 1.31)	9 more per 1000 (from 6 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Anakinra_100mg/d</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	96/1366 (7%)	30/534 (5.6%)	RR 1.04 (0.69 to 1.55)	4 more per 1000 (from 20 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Certolizumab_200 mg/2</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	161/2015 (8%)	53/1050 (5%)	RR 1.63 (1.13 to 2.33)	34 more per 1000 (from 13 more to 55 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Etanercept_50mg/1</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	104/1297 (8%)	91/898 (10.1%)	RR 0.97 (0.71 to 1.33)	12 more per 1000 (from 12 fewer to 37 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Golimumab_50mg/4</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42/623 (6.7%)	47/674 (7%)	RR 0.93 (0.63 to 1.4)	0 fewer per 1000 (from 21 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Infliximab_3mg/kg/8</b>												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	110/1049 (10.5%)	91/909 (10%)	RR 1.02 (0.78 to 1.33)	0 fewer per 1000 (from 27 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Infliximab_6mg/kg/8</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	65/463 (14%)	50/377 (13.3%)	RR 1.04 (0.68 to 1.61)	9 more per 1000 (from 49 fewer to 68 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Rituximab_2x1000mg</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	67/960 (7%)	63/819 (7.7%)	RR 0.9 (0.61 to 1.33)	3 fewer per 1000 (from 33 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure &amp; naïve] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	157/2096 (7.5%)	89/1477 (6%)	RR 1.26 (0.91 to 1.73)	16 more per 1000 (from 5 more to 36 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [DMARD failure & naïve] - Tofacitinib_10mg/d												
8	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	60/1110 (5.4%)	29/743 (3.9%)	RR 1 (0.4 to 2.47)	6 more per 1000 (from 25 fewer to 37 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Upper limit of CI suggest potential harm

<sup>2</sup> I-sq = 65%, p-value = 0.006

**Question:** Should Biologic+DMARD vs Biologic+DMARD be used for Rheumatoid Arthritis [DMARD failure]?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	Biologic+DMARD	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [Biologic failure] - Abatacept_10mg/kg/4 vs. Infliximab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	71/156 (45.5%)	60/165 (36.4%)	RR 1.25 (0.96 to 1.63)	92 more per 1000 (from 16 fewer to 199 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [Biologic failure] - Abatacept(s.c.)_125mg/1 vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	147/318 (46.2%)	151/328 (46%)	RR 1 (0.85 to 1.19)	2 more per 1000 (from 75 fewer to 79 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [Biologic failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Etanercept</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/14 (21.4%)	8/14 (57.1%)	RR 0.38 (0.12 to 1.13)	357 fewer per 1000 (from 694 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [Biologic failure] - Tofacitinib_10mg/d vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	72/196 (36.7%)	67/199 (33.7%)	RR 1.09 (0.83 to 1.43)	31 more per 1000 (from 34 fewer to 125 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [Biologic failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs 3 vs. Infliximab 6mg/kg/8</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/86 (20.9%)	29/86 (33.7%)	RR 0.62 (0.37 to 1.03)	128 fewer per 1000 (from 260 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4 vs. Infliximab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/156 (3.2%)	12/165 (7.3%)	RR 0.44 (0.16 to 1.22)	41 fewer per 1000 (from 89 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Abatacept(s.c.)_125mg/1 vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/318 (3.5%)	20/328 (6.1%)	RR 0.57 (0.28 to 1.16)	26 fewer per 1000 (from 59 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Etanercept</b>												
0	No evidence available					none						IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d vs. Adalimumab</b>												
1	randomised	no	no serious	no serious	serious <sup>3</sup>	none	25/204	23/204	RR 1.09	10 more per	⊕⊕⊕ O	IMPORTANT

	trials	serious risk of bias	inconsistency	indirectness			(12.3%)	(11.3%)	(0.64 to 1.85)	1000 (from 53 fewer to 72 more)	MODERATE	
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs Infliximab 6mg/kg/8</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	5/86 (5.8%)	9/86 (10.5%)	RR 0.56 (0.19 to 1.59)	47 fewer per 1000 (from 128 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕O	IMPORTANT
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4 vs. Infliximab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/156 (9.6%)	30/165 (18.2%)	RR 0.53 (0.3 to 0.94)	86 fewer per 1000 (from 161 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Abatacept(s.c)_125mg/1 vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>5</sup>	none	32/318 (10.1%)	30/328 (9.1%)	RR 1.1 (0.69 to 1.77)	9 more per 1000 (from 36 fewer to 55 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Etanercept</b>												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/204 (15.7%)	18/204 (8.8%)	RR 1.78 (1.03 to 3.06)	69 more per 1000 (from 5 more to 132 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. Biologisk+DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs 3 vs. Infliximab 6mg/kg/8</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	10/88 (11.4%)	14/86 (16.3%)	RR 0.7 (0.33 to 1.49)	49 fewer per 1000 (from 152 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL
<b>Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4 vs. Infliximab (Better indicated by lower values)</b>												
0	No evidence available					none						CRITICAL
<b>Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure] - Abatacept(s.c)_125mg/1 vs. Adalimumab (Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials		no serious inconsistency	serious <sup>6</sup>	no serious imprecision	none	290	289	-	SMD 0.05 higher (0.12 lower to 0.21 higher)		CRITICAL
<b>Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs. Etanercept (Better indicated by lower values)</b>												
0	No evidence available					none						CRITICAL
<b>Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d vs. Adalimumab (Better indicated by lower values)</b>												
0	No evidence available					none						CRITICAL
<b>Total Sharp Score af Biologisk+DMARD vs. Biologic+DMARD [DMARD failure] - Infliximab_3mg/kg/8 vs 3 vs. Infliximab 6mg/kg/8 (Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised	no	no serious	serious <sup>6</sup>	no serious	none	71	71	-	SMD 0.04	⊕⊕⊕O	CRITICAL

	trials	serious risk of bias	inconsistency		imprecision					lower (0.37 lower to 0.29 higher)	MODERATE	
--	--------	----------------------------	---------------	--	-------------	--	--	--	--	-----------------------------------------	----------	--

<sup>1</sup> Open-label study

<sup>2</sup> Upper limit of CI support higher effect for Tofacitinib

<sup>3</sup> Lower CI limit support lower risk for tofacitinib, upper CI limit support lower risk for adalimumab

<sup>4</sup> Upper limit of CI support higher risk for low dose infliximab

<sup>5</sup> Lower CI limit support lower risk for abatacept, upper CI limit support lower risk for adalimumab

<sup>6</sup> Due to interpretation of outcome

**Question:** Bio mono vs placebo [DMARD failure] for Rheumatoid Arthritis

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bio mono	placebo [DMARD failure]	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>ACR50% respons af Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	5/32 (15.6%)	2/32 (6.3%)	RR 2.5 (0.52 to 11.96)	94 more per 1000 (from 57 fewer to 250 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
<b>ACR50% respons af Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Adalimumab_40mg/2</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/439 (22.6%)	21/326 (6.4%)	RR 3.24 (1.71 to 6.12)	166 more per 1000 (from 100 more to 231 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>ACR50% respons af Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Certolizumab_200 mg/2</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	79/227 (34.8%)	11/223 (4.9%)	RR 7.05 (3.86 to 12.86)	295 more per 1000 (from 83 more to 506 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
<b>ACR50% respons af Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Etanercept_50mg/1</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31/78 (39.7%)	4/80 (5%)	RR 7.95 (2.94 to 21.47)	347 more per 1000 (from 229 more to 466 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>ACR50% respons af Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Golimumab_50mg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	29/101 (28.7%)	6/105 (5.7%)	RR 5.02 (2.18 to 11.59)	230 more per 1000 (from 131 more to 329 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>ACR50% respons af Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/55 (40%)	1/53 (1.9%)	RR 21.2 (2.96 to 151.74)	381 more per 1000 (from 247 more to 516 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>ACR50% respons af Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	113/353 (32%)	25/246 (10.2%)	RR 3.05 (2.04 to 4.55)	217 more per 1000 (from 154 more to 281 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/32 (0%)	0/32 (0%)	Not estimable	0 fewer per 1000 (from 59 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Adalimumab_40mg/2</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/439 (5.9%)	7/326 (2.1%)	RR 3 (1.31 to 6.88)	34 more per 1000 (from 10 more to 57 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Certolizumab_200 mg/2</b>												
2	randomised	no serious	no serious	no serious	no serious	none	13/227	4/223	RR 3.15	38 more per 1000	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANT

	trials	risk of bias	inconsistency	indirectness	imprecision		(5.7%)	(1.8%)	(1.04 to 9.56)	(from 3 more to 72 more)	HIGH	
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Etanercept_50mg/1</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	2/78 (2.6%)	3/80 (3.8%)	RR 0.68 (0.12 to 3.98)	12 fewer per 1000 (from 66 fewer to 43 more)	⊕⊕⊕O	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Golimumab_50mg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	2/101 (2%)	3/105 (2.9%)	RR 0.69 (0.12 to 4.06)	9 fewer per 1000 (from 51 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕O	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	2/55 (3.6%)	4/53 (7.5%)	RR 0.48 (0.09 to 2.52)	39 fewer per 1000 (from 126 fewer to 48 more)	⊕⊕⊕O	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/353 (1.1%)	9/246 (3.7%)	RR 0.33 (0.1 to 1.08)	22 fewer per 1000 (from 49 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Abatacept_10mg/kg/4</b>												
0	No evidence available					none						CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Adalimumab_40mg/2</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	54/439 (12.3%)	33/326 (10.1%)	RR 1.11 (0.69 to 1.79)	3 more per 1000 (from 43 fewer to 50 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Certolizumab_200 mg/2</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/227 (9.3%)	6/223 (2.7%)	RR 3.39 (1.39 to 8.27)	63 more per 1000 (from 2 more to 105 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Etanercept_50mg/1</b>												
0	No evidence available					none						CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Golimumab_50mg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	1/101 (0.99%)	2/105 (1.9%)	RR 0.52 (0.05 to 5.64)	9 fewer per 1000 (from 42 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	2/55 (3.6%)	2/53 (3.8%)	RR 0.96 (0.14 to 6.59)	1 fewer per 1000 (from 73 fewer to 70 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk vs. Placebo [Mono DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2/353 (0.57%)	9/246 (3.7%)	RR 0.22 (0.05 to 0.99)	26 fewer per 1000 (from 55 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH

<sup>1</sup> Lower limit of CI suggest potential no effect

<sup>2</sup> I-sq = 90%, p-value = 0.001

<sup>3</sup> Upper limit of CI suggest potential harm

<sup>4</sup> Lower limit of CI suggest potential no harm

**Question:** Should Bio mono vs Bio mono be used for Rheumatoid Arthritis [DMARD failure]?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bio mono	Bio mono	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>ACR50% response af Bio mono vs Bio mono [DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4 vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	77/163 (47.2%)	45/162 (27.8%)	RR 1.7 (1.26 to 2.29)	195 more per 1000 (from 91 more to 298 more)	⊕⊕⊕	HIGH
<b>ACR50% response af Bio mono vs Bio mono [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/49 (36.7%)	10/53 (18.9%)	RR 1.95 (1 to 3.8)	179 more per 1000 (from 8 more to 350 more)	⊕⊕⊕	HIGH
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Bio mono vs Bio mono [DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4 vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	9/162 (5.6%)	10/162 (6.2%)	RR 0.9 (0.38 to 2.16)	6 fewer per 1000 (from 57 fewer to 45 more)	⊕⊕⊕	HIGH
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Bio mono vs Bio mono [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	0/49 (0%)	2/53 (3.8%)	RR 0.22 (0.01 to 4.39)	38 fewer per 1000 (from 100 fewer to 25 more)	⊕⊕⊕	MODERATE
<b>Alvorlige bivirkninger Bio mono vs Bio mono [DMARD failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4 vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	19/162 (11.7%)	16/162 (9.9%)	RR 1.19 (0.63 to 2.23)	19 more per 1000 (from 50 fewer to 86 more)	⊕⊕⊕	HIGH
<b>Alvorlige bivirkninger Bio mono vs Bio mono [DMARD failure] - Tofacitinib_10mg/d vs. Adalimumab</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/49 (0%)	1/53 (1.9%)	RR 0.36 (0.02 to 8.63)	19 fewer per 1000 (from 70 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕	HIGH

<sup>1</sup> Upper limit of CI suggest potential harm for tofacitinib

**Question:** Should Biologic+DMARD vs DMARD be used for Rheumatoid Arthritis [Biologic failure]?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologic+DMARD	DMARD	Relative (95% CI)	Absolute			
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Abatacept_10mg/kg/4</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	52/256 (20.3%)	5/133 (3.8%)	RR 5.4 (2.21 to 13.2)	166 more per 1000 (from 107 more to 225 more)	⊕⊕⊕	HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Golimumab_50mg/4</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/153 (18.3%)	8/155 (5.2%)	RR 3.55 (1.67 to 7.53)	131 more per 1000 (from 61 more to 202 more)	⊕⊕⊕	HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Rituximab_2x1000mg</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	80/298 (26.8%)	10/201 (5%)	RR 5.4 (2.87 to 10.16)	219 more per 1000 (from 160 more to 277 more)	⊕⊕⊕	HIGH	IMPORTANT
<b>ACR50% respons af Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	49/170 (28.8%)	6/158 (3.8%)	RR 7.59 (3.34 to 17.23)	250 more per 1000 (from 176 more to 325 more)	⊕⊕⊕	HIGH	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Abatacept_10mg/kg/d</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	35/132 (26.5%)	11/131 (8.4%)	RR 3.16 (1.68 to 5.95)	181 more per 1000 (from 92 more to 270 more)	⊕⊕⊕	HIGH	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Golimumab_50mg/4</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	9/258 (3.5%)	5/133 (3.8%)	RR 0.93 (0.32 to 2.71)	3 fewer per 1000 (from 42 fewer to 37 more)	⊕⊕⊕	MODERATE	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Rituximab_2x1000mg</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	5/152 (3.3%)	11/155 (7.1%)	RR 0.46 (0.16 to 1.3)	38 fewer per 1000 (from 87 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕	MODERATE	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	8/308 (2.6%)	2/209 (0.96%)	RR 2.71 (0.58 to 12.65)	16 more per 1000 (from 6 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕	MODERATE	IMPORTANT
<b>Frafald (drop-out) pga. bivirkninger Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Tofacitinib_10mg/d</b>													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	10/175 (5.7%)	8/160 (5%)	RR 1.14 (0.46 to 2.82)	7 more per 1000 (from 41 fewer to 55 more)	⊕⊕⊕	MODERATE	IMPORTANT

									3.04)	63 more)		
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Abatacept_10mg/kg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	27/258 (10.5%)	15/133 (11.3%)	RR 0.93 (0.51 to 1.68)	8 fewer per 1000 (from 74 fewer to 57 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Golimumab_50mg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	11/152 (7.2%)	15/155 (9.7%)	RR 0.75 (0.35 to 1.58)	24 fewer per 1000 (from 87 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Rituximab_2x1000mg</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	23/308 (7.5%)	21/209 (10%)	RR 0.74 (0.42 to 1.31)	26 fewer per 1000 (from 76 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Tocilizumab_8mg/kg/4</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/175 (6.3%)	18/160 (11.3%)	RR 0.56 (0.27 to 1.15)	50 fewer per 1000 (from 110 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Alvorlige bivirkninger (SAEs) Biologisk+DMARD vs. DMARD [Biologic failure] - Tofacitinib_10mg/d</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	2/133 (1.5%)	6/132 (4.5%)	RR 0.33 (0.07 to 1.61)	30 fewer per 1000 (from 72 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

<sup>1</sup> Upper limit of CI suggest potential harm

<sup>2</sup> Lower limit of CI suggest no harm