

Baggrundsnotat for biologisk behandling af aksiale spondylartropatier

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

Målgruppe	Reumatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	RADS fagudvalg for biologisk behandling af reumatologiske lidelser	
Godkendt af RADS	8.maj 2014	Version: 2.1 Dokument nr.: 124897 Dato: Maj 2014

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på den af Dansk Reumatologisk Selskab (www.danskreumatologiskselskab.dk) (25) udarbejdede klinisk retningslinje om aksiale spondylarthropatier (SPA) samt på 2 nyligt publicerede store studier (26, 37). Der henvises til retningslinjen for detaljer, herunder om klinisk diagnostik, diagnosekriterier, vurdering af sygdomsaktivitet, prognose og anden behandling end den her beskrevne.

Spondylarthropati sygdommene (SPA) udgøres af ankyloserende spondylitis (AS) (morbus Bechterew (MB)) samt psoriasis artrit, reaktiv artrit og anden uspecificeret inflammatorisk spondylitis, samt spondylitter ved inflammatoriske tarmsygdomme. Gruppen er kendetegnet ved varierende grad inflammatorisk spondylitis påvist radiologisk eller ved MR scanning. Internationale klassifikationskriterier opdeler alle patienter med aksiale SPA i 2 grupper henholdsvis AS (New York (NY)-kriterier), hvor radiologiske fund er en betingelse for diagnosen; og i anden inflammatorisk spondylitis (ASAS 2009 kriterier) (26,27), hvor radiologiske fund ikke er obligate. Sidstnævnte kan beskrives som non radiologisk aksial SPA (nr-axSPA). Nr-axSPA med objektive tegn på inflammation opfattes generelt som præradiologisk AS, og der vil typisk være MR påviselige tegn på inflammation i hvirvelsøjlen eller sacroiliacaleddene. Iht. ASAS 2009 kriterier vil en vis andel med nr-axSPA ikke nødvendigvis have MR påviselig inflammation, og nyere studier tyder på at god effekt af biologisk behandling ikke er afhængig af dette ene fund, idet inflammation påvist ved CRP forhøjelse i stedet kan anvendes som en positiv prædikator for god effekt (26).

Evidensen for effekten af biologisk behandling hidrører langt overvejende fra undersøgelser udført enten alene på AS (opfylder NY kriterier) eller alene på nr-axSPA (opfylder ASAS 2009 kriterier).

For at sikre klar og entydig terminologi vil disse 2 patientgrupper i det følgende blive benævnt henholdsvis AS og nr-axSPA.

Dette baggrundsnotat vedrører kun behandlingen af aksiale manifestationer ved SPA sygdomme. Biologisk behandling af de perifere ledmanifestationer ved SPA sygdomme er beskrevet og indeholdt i baggrundsnotatet for biologisk behandling af psoriasis arthritis.

Patientgrundlag

Prævalensen af SPA-sygdomme afhænger i betydelig grad af hvilke kriteriesæt, der anvendes for diagnosen. Prævalensen af undergruppen AS er i Danmark ca. 0,3 %. Glintborg et al. (1) fandt med udgangspunkt i DANBIO databasen ca. 180 nystartede førstegangs anti-TNF behandlinger per år med diagnosen AS. Tilvæksten i antallet af patienter med AS i biologisk behandling har de senere år været tilsvarende, idet DANBIO årsrapport (www.danbio-online.dk/formidling) viser, at der per 1. januar i henholdsvis 2011 og 2012 var respektive 1220 og 1393 patienter i biologisk behandling, svarende til en årlig tilvækst på 173 patienter. Antallet af øvrige patienter med aksiale SPA sygdomme er ikke opgjort i rapporten. Det er

således ikke klarlagt, hvor mange der er opstartet i behandling under diagnosen nr-axSPA (prævalens), eller den årlige tilvækst (incidens) for denne gruppe. Tilvæksten er skønnet til en sjettedel af antallet af AS patienter. I DANBIO registreres patienter ud fra hoveddiagnosen og ikke, hvorvidt det er aksiale eller perifere ledmanifestationer, der indicerer biologisk behandling. Blandt SPA patienter skønnes 15 % at skifte behandling per år på basis af oplysninger om drug-survival.

Antal patienter i biologisk behandling (2012) Fagudvalgets skøn	Incidens SPA	Incidens SPA m. uveit /IBD	Prævalens SPA	Prævalens SPA m. uveit /IBD
BioNaive	190	57 (30 %)	1625	490
Skifte	239	71 (30 %)		

Gennemsnitsvægt for patienten med aksial SPA i biologisk behandling	78,2 kg (Danbio 2013.05.21)
Gennemsnitlig vurderet lægemiddellevetid, fagudvalgets skøn	18 måneder

Evidensen vedrørende behandling med biologiske lægemidler på aksial SPA, baseres på behandling af patienter med AS eller nr-axSPA:

Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål (PICO) for patienter med aksial SPA

Følgende patientpopulationer indgår i baggrundsnotatets arbejde

P₁: biologisk behandlingsnaive patienter som ikke responderer adækvat på non-biologisk behandling.

P₂: patienter som tidligere har været i behandling med biologisk lægemiddel men ikke længere responderer og/eller tolererer adækvat, indgår ikke i dette notat, idet der ikke er publikationer desangående.

For patientgrupperne vurderes følgende interventioner (lægemidler):

I₁: adalimumab (L04AB04)

I₂: etanercept (L04AB01)

I₃: golimumab (L04AB06)

I₄: infliximab (L04AB02)

I₅: certolizumab pegol (L04AB05)

Comparator er følgende

C₁: Placebo

Outcome

O₁: BASDAI50, ASAS40 eller ASAS50. Visse artikler indeholder kun ét af disse outcomes. For de artikler, hvor mere end et outcome foreligger, er NNT stort set det samme uafhængigt af om BASDAI50 eller ASAS40 vælges som outcome. De tre outcomes er derfor valgt at betragte som sammenlignelige i denne sammenhæng. Outcomes er udvalgt og prioriteret i den skrevne rækkefølge.

O₂: Alvorlige bivirkninger (SAE)

Registreringsstudier samt øvrige publicerede RCT studier ved AS og nr-axSPA:

For både adalimumab, etanercept, golimumab og infliximab er der udført registreringsstudier på patienter med diagnosen AS (2-5). For certolizumab er udført et større registreringsstudie, hvori indgår både AS og nr-axSPA patienter (37). Resultater for effekt i undergrupperne AS, nr-axSpa og AS+nrSPA er opgjort særskilt. Certolizumab er undersøgt med mætningsdosis 400 mg uge 0, 2 og 4 efterfulgt af enten 400 mg x 1 månedligt eller 200 mg hver 2. uge. Der fandtes ingen forskel på effekt af de 2 forskellige dosisregimer. Golimumab er undersøgt i en dosis på 50 mg hver 4. uge, infliximab i dosering 5 mg/kg hver 6. uge, etanercept 25 mg x 2 ugentligt og adalimumab 40 mg hver 2. uge. Herudover er der udført et RCT studie med etanercept (35), og to studier med infliximab (28, 36).

Resultater vedrørende effekt ved nr-axSPA baseres på 4 studier heraf et mindre og et stort studie med adalimumab (19, 26), et mindre studie med infliximab (27) og et stort studie med certolizumab pegol. Alle studier er indgået i metaanalysen for effekt og bivirkninger. Alle RCT studier med biologisk behandling ved AS eller nr-axSPA fremgår af tabel 1, der viser studiernes størrelse, registreret indikation, og for nr-axSPA andel af patienter med MR påvist sacroiliitis. Se bilag med forest plot vedrørende effekt og bivirkninger. Der foreligger ingen head to head studier over effekt.

Inklusionskriterier har i alle studier for AS været New York kriterier, ekspertvurdering af sygdomsaktivitet samt aktivitetskriterier. Alle nr-axSPA patienter har været inkluderet ud fra kriterier, der også medfører opfyldelse af ASAS 2009 kriterier for aksial SPA (38), bortset et mindre adalimumab studie (19), hvor det ikke fremgår om ASAS 2009 kliniske kriterier sikkert er opfyldt. Aktivitetskravene for nr-axSPA svarer til AS, og alle havde BASDAI >40 trods NSAID.

Tabel 1: RCT studier med TNF-hæmmere

Lægemiddel	Registreret indikation	Total antal patienter i AS RCT studier	Total antal patienter i nr-axSPA studier/andel MRI positive SI
Infliximab	Svær aktiv AS, hvor konventionel behandling har været utilstrækkelig	69 (Braun 2002) ³⁶ 279(Heijde 2005) ⁵	35 (Barkham 2009) ²⁰ /100% MRI pos
Etanercept	Svær aktiv AS, hvor konventionel behandling har været utilstrækkelig	277 (Davis 2003) ² 30 (Brandt 2003) ³⁰ 84 (Calin 2004) ²⁹ 356 (Heijde 2006) ³⁵ 40 (Barkham 2010) ³¹ 82 (Dougados 2011) ³³	
Adalimumab	Svær aktiv AS eller nr-axSPA, hvor konventionel behandling har været utilstrækkelig	315 (Heijde 2006) ⁴	46 (Haibel 2008) ¹⁹ /65% MRI pos 185 (Sieper 2012) ²⁶ /50% MRI pos
Golimumab	Svær aktiv AS, hvor konventionel behandling har været utilstrækkelig	216 (Inman 2008) ³	
Certolizumab pegol	Svær aktiv AS eller nr-axSPA med objektive tegn på inflammation: Enten forhøjet CRP eller MRI påvist inflammation aksialt (dvs. ej obligat MRI sacroiliitis eller spondylitis)	283* (Landewe 2013) ³⁷	254*(Landewe 2013) ³⁷ /54% MRI pos**

* antal aktivt behandlede + placeboptt

** (lille format) de resterende havde enten MRI negative fund, eller ukendt MRI status.

Undersøgte parametre er ved både AS og nr-axSPA bl.a. BASDAI 50, ASAS 20, ASAS 40 og ASDAS.

Visse af ovennævnte AS studier indeholder kun brugbare data til den af fagudvalget udførte metaanalyse enten vedr. effekt eller bivirkninger.

Der kan ikke ved indirekte sammenligninger påvises forskelle i effekt eller bivirkninger imellem de forskellige præparater. I certolizumab studiet var effekten uafhængig af om diagnose var AS eller nr-axSPA.

Databasestudier vedrørende forskelle imellem præparater

Ved AS fandt Glintborg et al. (1) ingen sikker forskel i effekt eller drug survival imellem infliximab, etanercept og adalimumab, men en tendens til lidt lavere infliximab drug survival (startdosis 3 mg/kg) med gennemsnitligt drug survival 74 % og 63 % efter 1 og 2 år. Kristensen et al. fandt tilsvarende i en svensk undersøgelse (6) med en middeldosis for infliximab behandlede på 4,5 mg/kg 2 års drug survival på ca. 63 % og 75 % for infliximab og etanercept respektivt ($p=0.06$ for forskel).

Extensionstudier

Ved AS fandt Braun et al. (7;8) 3 års drug survival på 62 % for infliximab. Van der Heide et al. (5) fandt tilsvarende 82 % for adalimumab efter 2 år. Davis et al. (2) fandt tilsvarende drug survival omkring 65 % for etanercept efter 3 år. Forskellene imellem studierne kan skyldes andet end præparatforskelle.

Effekt på radiologiske forandringer

Flere undersøgelser har vist effekt af de forskellige TNF-alfa hæmmere på AS inflammation ved MR-scanning, men der er ikke fundet effekt på tendens til ossifikation (9-12).

Antistoffer mod TNF-alfa hæmmer

Der kan dannes antistoffer imod alle biologiske lægemidler. Dette er mest udtalt vist for antistofferne. Betydning heraf er formentlig risiko for tab af effekt, idet flere studier ved reumatoid arthritis har vist sammenhæng mellem tab af effekt og neutraliserende antistof udvikling. I et mindre studie af 60 SPA patienter behandlet med etanercept, adalimumab og infliximab fandtes antistofdannelse hos 30 % og 20 % i de 2 sidste grupper og en statistisk sammenhæng mellem behandlingseffekt målt ved BASDAI og frit TNF-alfa hæmmer tydende på betydning heraf (13). Nyere studie tyder ligeledes på at neutraliserende antistoffer er associeret med lavere lægemiddelkoncentration og mindre effekt (39). Området afventer yderligere dokumentation.

Prædiktorer

Vedrørende AS fandt Rudwaleit et al. (14), at adalimumab havde bedre respons ved yngre patienter, ved HLA-B27 positivitet og ved CRP forhøjelse (samt lav BASMI og BASFI). I en undersøgelse af infliximab- og golimumab fandtes tilsvarende HLA-B27 positivitet, alder og CRP at være prædiktorer for respons (15). Glintborg et al. (DANBIO data) (1) fandt dårligere drug survival ved høj træthed, kvinder, normal CRP og høj BASDAI.

Vedrørende nr-axSPA er der fundet følgende positivt prognostiske faktorer for effekt:

- 1) baseline CRP over normalområdet (enten CRP eller hsCRP)(19,26);
- 2) sygdomsvarighed < 3 år (19) eller < 5 år (26); yngre alder < 30 år eller 40 (19, 26) eller
- 3) tilstedeværelse af en af følgende to inflammationsmarkører; forhøjet CRP eller MR påviselig inflammation aksialt ved baseline. Negativt prognostisk for effekt var samtidig normal CRP og normalt MR fund.

HLA-B27 havde ikke prognostisk værdi for effekt (19,26).

I det seneste publicerede studie med certolizumab (37) er prognostiske faktorer ikke vurderet, men derimod var enten CRP forhøjelse eller MR påviselig inflammation aksialt et obligat inklusionskriterium.

Effekt på ekstraartikulære manifestationer ved SPA

Anterior uveitis forekommer med en hyppighed på ca. 30-40 % af AS patienter (16) og inflammatorisk tarmsygdom forekommer med en estimeret hyppighed på ca. 6 % (18).

Braun et al. (16) sammenlignede uveitis hyppigheden blandt infliximab- og etanercept-behandlede fra 4 RCTs og fandt lavere incidens blandt infliximabbehandlede.

Guignard et al. (17) fandt i et retrospektivt studie god effekt af adalimumab og infliximab på uveitis, men ingen effekt af etanercept.

Braun et al. (18) sammenlignede inflammatorisk tarmsygdom (IBD) blandt infliximab-, adalimumab- og etanerceptbehandlede fra 7 RCTs og 2 åbne studier og fandt ingen effekt af etanercept, men god effekt af adalimumab og infliximab. Der er ingen data vedrørende certolizumab. Det er kendt, at bindingsproteinet, TNF-alfa receptor-hæmmeren etanercept ikke er virksomt ved inflammatorisk tarmsygdom. Golimumab er strukturelt sammenlignelig med infliximab og adalimumab, hvorfor fagudvalget anser at der er en klasseeffekt ved uveit og IBD. Vedrørende certolizumab afventes data om effekt ved uveit og registrering til behandling af IBD.

Bivirkninger

Disse er systematisk belyst i de anførte registreringsstudier og i øvrigt belyst bedre i forbindelse med undersøgelser på andre indikationer, især reumatoid arthritis. Der henvises til RADS vejledning herom (www.rads.dk) samt de enkelte lægemidlers godkendte produktresumé. Der findes generelt færre bivirkninger ved behandling af AS, hvilket måske skyldes ingen samtidig DMARD behandling og yngre alder.

Behandlingsskift

I en norsk undersøgelse (21) fandtes dårligere respons på anden TNF-hæmmer end på første. Der er ikke dokumentation eller indicier for, at noget præparat er bedre end andet som andet valg.

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.

Genoptagelse af behandling efter seponering

I en undersøgelse af Baraliakos et al. (22) fandtes, at infliximab kan genoptages efter 1 års pause med god effekt uden bivirkninger.

Initiering af behandling med biologisk lægemiddel

Patienter med aksial SPA bør tilbydes TNF-hæmmer behandling af den aksiale sygdomsaktivitet under forudsætning af, at:

- diagnosen er fastlagt
- der er betydelig sygdomsaktivitet som dokumenteres i henhold til nedenstående kriterier
- der ikke er kontraindikationer til behandlingen
- beslutningen er en konferencebeslutning med deltagelse af reumatologiske speciallæger.

Diagnose

Diagnosen AS stilles i henhold til de modificerede New York kriterier (24), og nr-axSPA stilles i henhold til ASAS 2009 klassifikationskriterier, som kan anvendes ved individer yngre end 45 år ved symptomdebut af kroniske rygsmerter (23, 38). Se i øvrigt i Dansk Reumatologisk Selskabs (DRS) kliniske retningslinje om aksial SPA (www.danskreumatologiskselskab.dk/).

Kriterier for behandling med en TNF-hæmmer

1. Betydelig sygdomsaktivitet bedømt ved en ekspertvurdering af klinik og paraklinik.
Udfra den danske nationale retningslinje kræves, at der ved MR-skanning er påvist aktive inflammatoriske forandringer jf. beskrivelsen heraf i ASAS klassifikationskriterier. Såfremt NY-kriterierne er opfyldt (inkl. tilstedeværelse af røntgenologisk sacroiliitis), er der dog ikke noget absolut krav om aktive MR-forandringer, der dog indgår som et vigtigt element i vurderingen af sygdomsaktiviteten. Ved nr-axSPA kræves i henhold til den aktuelle danske retningslinje fra Dansk Reumatologisk selskab (www.reumatologi.dk) MR-påviselig sacroiliit.

Nye studier har dokumenteret effekt også ved nr-axSPA-patienter uden MR-påvist sacroiliit, men med CRP-forhøjelse (26,37). Der henvises uændret til den aktuelle retningslinje fra 2012 og der afventes en snarlig opdatering. Sygdomsaktiviteten skal samlet set være betydelig på trods af pågående konventionel medicinsk behandling og fysioterapi/selvtræning.
2. Dokumenteret vedvarende (> 4 uger) og væsentlige selvrapporterede symptomer (BASDAI ≥ 40 mm (0-100)) ved mindst 2 målinger trods NSAID behandling.
3. Ingen kontraindikationer til TNF-hæmmer behandling. Kontraindikation omfatter primært tidligere malign sygdom, demyeliniserende lidelse, hjerteinsufficiens eller recidiverende svær infektion.

Alle tre kriterier skal være opfyldt.

Behandlingsmulighed

Anbefalede doseringer:	
adalimumab (forfyldt sprøjte/pen)	40 mg subkutant 1 gang hver 2. uge
etanercept (forfyldt sprøjte/pen)	25 mg subkutant 2 gange ugentligt eller 50 mg subkutant 1 gang ugentligt
golimumab (forfyldt sprøjte/pen)	50 mg subkutant 1 gang månedligt
certolizumab pegol (forfyldt sprøjte/pen)	2 x 200 mg uge 0, 2 og 4 herefter 200 mg hver 2. uge eller 2 x 200 mg uge 0, 2 og 4 herefter 2 x 200 mg hver 4. uge
infliximab (hætteglas)	5 mg/kg intravenøst uge 0, 2, 6 og herefter hver 6. uge

Lægemiddelvalg

For AS og nr-axSPA findes der ingen sikker dokumentation for forskelle imellem præparaterne i de undersøgte doseringer hvad angår effekt eller bivirkninger. Der er ej heller sikker forskel imellem præparaterne på længere sigt, idet der dog ikke for golimumab eller certolizumab foreligger langtidsdata. I betragtning af brede konfidensintervaller for de fundne effekter og manglende direkte sammenligninger, kan en moderat forskel imellem præparaterne dog ikke udelukkes.

Ved aksial SPA med uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom (ca. 30-40 % af patienterne) anbefales et antistof, det vil sige adalimumab, infliximab eller golimumab på basis af moderat evidens for bedre effekt heraf end af etanercept. Der foreligger endnu ikke data for golimumab, men fagudvalget vurderer at antistoffers effekt er en klasseeffekt. Vedrørende certolizumab, afventes data, idet dette strukturelt er et modificeret antistof. Der foreligger undersøgelser der viser positiv effekt af certolizumab på Crohn sygdom. Etanercept er virkningsløst ved inflammatorisk tarmsygdom, hvorimod en vis effekt på uveitis ikke kan udelukkes.

For andre typer af aksial SPA inklusiv nr-axSPA er anbefalingen den samme. Nr-axSPA betragtes hovedsageligt som et præradiologisk stadium til AS, således med ens ætiologi og patogenese. Effekten af TNF-hæmmere på manifestationerne i rygsøjlen vurderes som en klasseeffekt. TNF-hæmmerne har i de udførte studier på AS og nr-axSPA ikke vist sig at være effektmæssigt forskellige. Ligeledes har TNF-hæmmerne i flere år været succesfuldt anvendt off label til både aksiale og perifere artrit manifestationer ved SPA patienter. Det er fagudvalgets vurdering, at der ikke er forskel på effekt af de forskellige TNF-hæmmere på aksiale manifestationer, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke kan fremhæves en specifik TNF-hæmmer frem for en anden ved aksial SPA, herunder hverken undergruppen AS eller nr-axSPA.

Patientsikkerhed

Fagudvalget vurderer, at der ikke er patientsikkerhedsmæssige (fx dispenseringsform el. lign.) grunde til at vælge et lægemiddel frem for et andet.

Undtagelse for valg af 1. linje:

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

Behandlingskaskade

	Aksial SPA, uden tidligere eller aktuel uveitis eller IBD	Aksial SPA, med tidligere eller aktuel uveitis eller IBD
1. linje og efterfølgende linjer angives i prisrækkefølge på baggrund af pris efter udbud.	adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol eller etanercept	adalimumab, infliximab eller golimumab

Methotrexatbehandling:

Methotrexat har i monoterapi ikke effekt på den aksiale komponent ved SPA sygdomme, og der er ikke påvist effekt som adjuvans til TNF-hæmmer. Methotrexat kan anvendes ved samtidig perifer ledinvolvering.

Vurdering af behandlingseffekt

Til vurdering af effekt anbefales primært ændringer i BAS-parametre (BASDAI, BASMI og BASFI) og ASDAS.

Dokumentation af sygdomsstatus, behandling, effekt og eventuelle bivirkninger

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

Seponering

TNF-hæmmer behandling seponeres ved manglende behandlingsrespons. Et signifikant behandlingsrespons defineres som en reduktion af BASDAI udgangsværdien på enten 50 % eller 20 mm og et ekspertvurderet positivt respons senest 3-4 mdr. efter behandlingsstart.

Behandlingsskift

Behandlingssvigt med en TNF-hæmmer udelukker ikke mulighed for effekt af en anden TNF-hæmmer, som derfor kan overvejes - men sandsynlighed for effekt er mindre. Især ved bivirkninger eller svigt af andet præparat kan der evt. skiftes til et 3. præparat. Beslutning om nyt behandlingsforsøg ved aksial SPA baseres bl.a. på tilstedeværelse af dokumenterede positive prædiktorer for respons, f.eks. persisterende forhøjet CRP, kort sygdomsvarighed (3-5 år), fravær af generel træthed, MR-scanningsfund eller ved AS tillige HLA B-27. TNF-antistofferne hæmmer kun TNF-alfa, og etanercept hæmmer både TNF-alfa og TNF-beta. Der er ikke i kliniske opgørelser påvist fordel af en speciel rækkefølge i valg af virkningsmekanisme. Der er ved aksial SPA sygdomme kun påvist effekt af TNF-hæmmere og ikke andre typer biologiske lægemidler.

Screening og sikkerhed

Patienterne bør inden behandlingsstart screenes for latent tuberkulose og kronisk hepatitis, som beskrevet i DRS-vejledning herom(www.danskreumatologiskelskab.dk/).

Efterlevelsesmål

Der vil årligt blive foretaget udtræk fra DANBIO vedrørende anvendelsen af biologisk medicin på de reumatologiske afdelinger i Danmark fordelt på de enkelte præparater. Dette gælder både det prævalente forbrug og anvendelsen til førstegangsbearbejdede patienter. Der forventes efterlevelsesmål af førstevalgspræparat på ca. 90 % for patienterne med og uden uveitis eller inflammatorisk tarmsygdom.

Bilag

1. GRADE materialer og metoder
2. GRADE forest plot
3. GRADE evidens profil

Referencer og Link

- (1) Glinthborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010 Nov;69(11):2002-8.
- (2) Davis JC, Jr., van der Heide, Braun J *et al.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 Nov;48(11):3230-6.
- (3) Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D *et al.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008 Nov;58(11):3402-12.
- (4) van der Heide, Kivitz A, Schiff MH *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 Jul;54(7):2136-46.
- (5) van der Heide, Dijkmans B, Geusens P *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):582-91.
- (6) Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Oct;62(10):1362-9.
- (7) Braun J, Baraliakos X, Brandt J *et al.* Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005 May;44(5):670-6.
- (8) Braun J, Baraliakos X, Listing J *et al.* Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008 Mar;67(3):340-5.
- (9) Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005 Apr;52(4):1216-23.
- (10) Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005 Oct;64(10):1462-6.
- (11) Braun J, Landewe R, Hermann KG *et al.* Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006 May;54(5):1646-52.
- (12) Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009 Jan;60(1):93-102.
- (13) Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A *et al.* The formation of autoantibodies and antibodies to TNF-alpha blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010 Sep;28(5):661-8.
- (14) Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P *et al.* Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009 Apr;36(4):801-8.
- (15) Vastesaeger N, van der HD, Inman RD *et al.* Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011 Jun;70(6):973-81.
- (16) Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005 Aug;52(8):2447-51.

- (17) Guignard S, Gossec L, Salliot C *et al.* Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006 Dec;65(12):1631-4.
- (18) Braun J, Baraliakos X, Listing J *et al.* Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007 May 15;57(4):639-47.
- (19) Haibel H, Rudwaleit M, Listing J *et al.* Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008 Jul;58(7):1981-91.
- (20) Barkham N, Keen HI, Coates LC *et al.* Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009 Mar 30;60(4):946-54.
- (21) Lie E, van der HD, Uhlig T *et al.* Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011 Jan;70(1):157-63.
- (22) Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M *et al.* Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007 Mar;34(3):510-5.
- (23) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
- (24) van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 Apr;27(4):361-8.
- (25) Link til Udkast til Guidelines for AS fra Dansk Reumatologisk Selskab:
http://www.danskreumatologiskselskab.dk/images/rokquickcart/pdf_files/Axial_Spondylarthropathi/Axial_Spondyarthropathi_version_3_0304201bsc.pdf
- (26) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22.
- (27) Van den Bosch F, Baeten D, Kruithof E *et al.* Treatment of active spondyloarthritis with infliximab, the chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α . *Ann Rheum Dis*. 2001 November; 60(Suppl 3):iii33-iii36
- (28) Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S *et al.* Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1568-75.
- (29) Calin A, Dijkmans BA, Emery P *et al.* Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1594-600.
- (30) Brandt J, Khariouzov A, Listing J *et al.* Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun;48(6):1667-75.
- (31) Barkham N, Coates LC, Keen H *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1926-8.
- (32) Dougados M, Braun J, Szanto S *et al.* Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):799-804.
- (33) Dougados M, Combe B, Braun J *et al.* A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1430-5.
- (34) Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1349-56.

- (35) van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1572-7.
- (36) Braun J, Brandt J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.
- (37) Landewe R, Braun J, Deodhar A et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondylarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebocontrolled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2013;O:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231
- (38) Rudwaleir M, Van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 jun; 68(6):777-83
- (39) Mok CC, van der Kleij D, Wolbrink GJ et al. DRug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy og the anti-TNF biologics in rheumatic diseases: *Clin Rheumatol* 2013 oct;32(10):1429-35

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

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Maj 2012	
2.0	Juni 2013	2. vurdering
2.1	Maj 2013	Forståelsesmæssig præcisering af side 6, 2. afsnit under lægemiddelvalg. Konsekvensmæssig præcisering af sidste sætning side 8,. Certolizumab medtaget som muligt 1.valg til aksial SPA side 8, og relevant dosering er medtaget.

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 behandlingsvejledninger skal indeholde kriterier for initiering og seponering af biologisk behandling. Udover en systematisk oversigt (eng. *Systematic review*) af alle de publicerede artikler der kunne benyttes til at underbygge de givne spørgsmål, blev de respektive partnere fra industrien 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[®]).

Datasyntese

For at skabe et generaliseret billede af effekt og bivirkning, for hvert af de eksisterende biologiske lægemidler, blev der foretaget metaanalyse eller tilsvarende transparent præsenteringsform for samtlige studier der kunne besvare et specifikt PICO spørgsmål. De effektmål der blev inkluderet var - bortset fra røntgenændringer ved reumatoid 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 gruppeforskel udregnet som forskellen i proportionen der responderer på biologisk hhv. kontrol behandling (eng. *Risk Difference*). Hver af disse følges også af de tilsvarende 95% sikkerhedsgrænser (eng. *95% Confidence Intervals*). Ifølge gældende

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

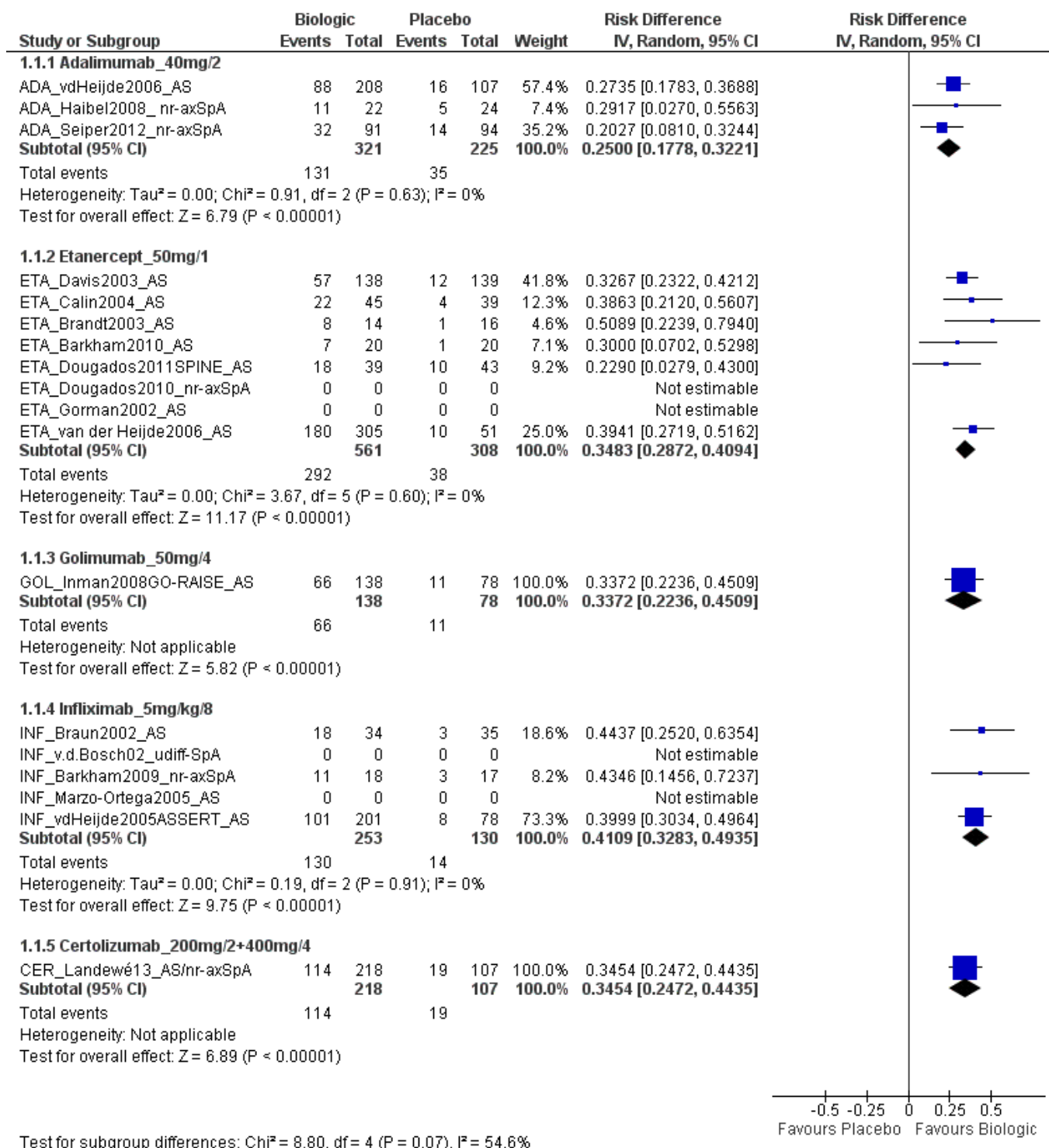
I meta-analyseplottet (kaldet et "forest plot") er der for hvert af de enkelte biologiske lægemidler en enkeltstående metaanalyse kaldet 'Subtotal', hvilket benyttes til at vurdere det enkelte præparats specifikke statistiske forhold. Fortolkningen af den absolutte gruppeforskelle er hvor mange flere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

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

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

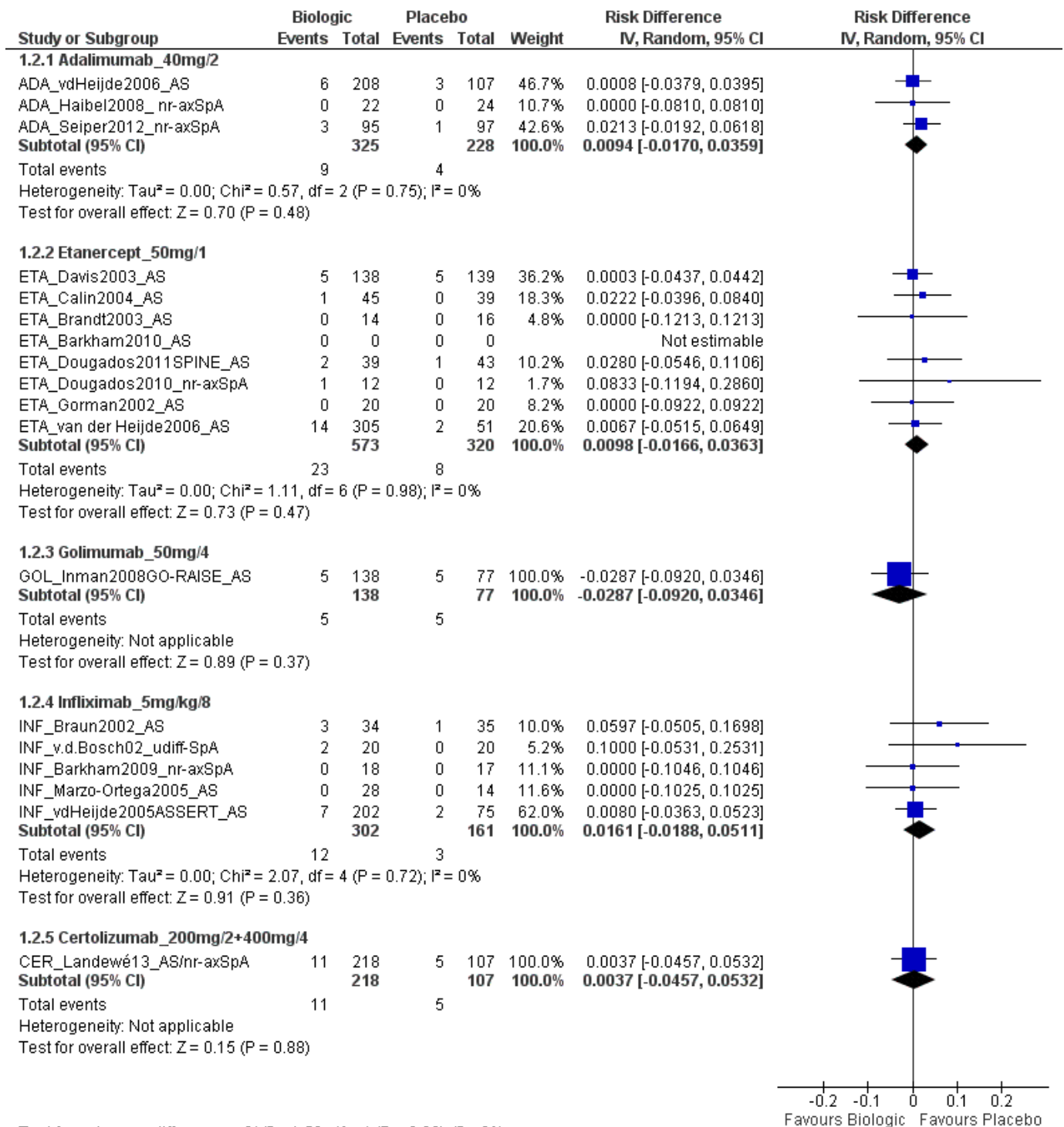
Figures

Figure 1 (Analysis 1.1) Biologisk vs. Placebo [AS/nr-axSpA], BASDAI50 (ASAS40/50)



Figures

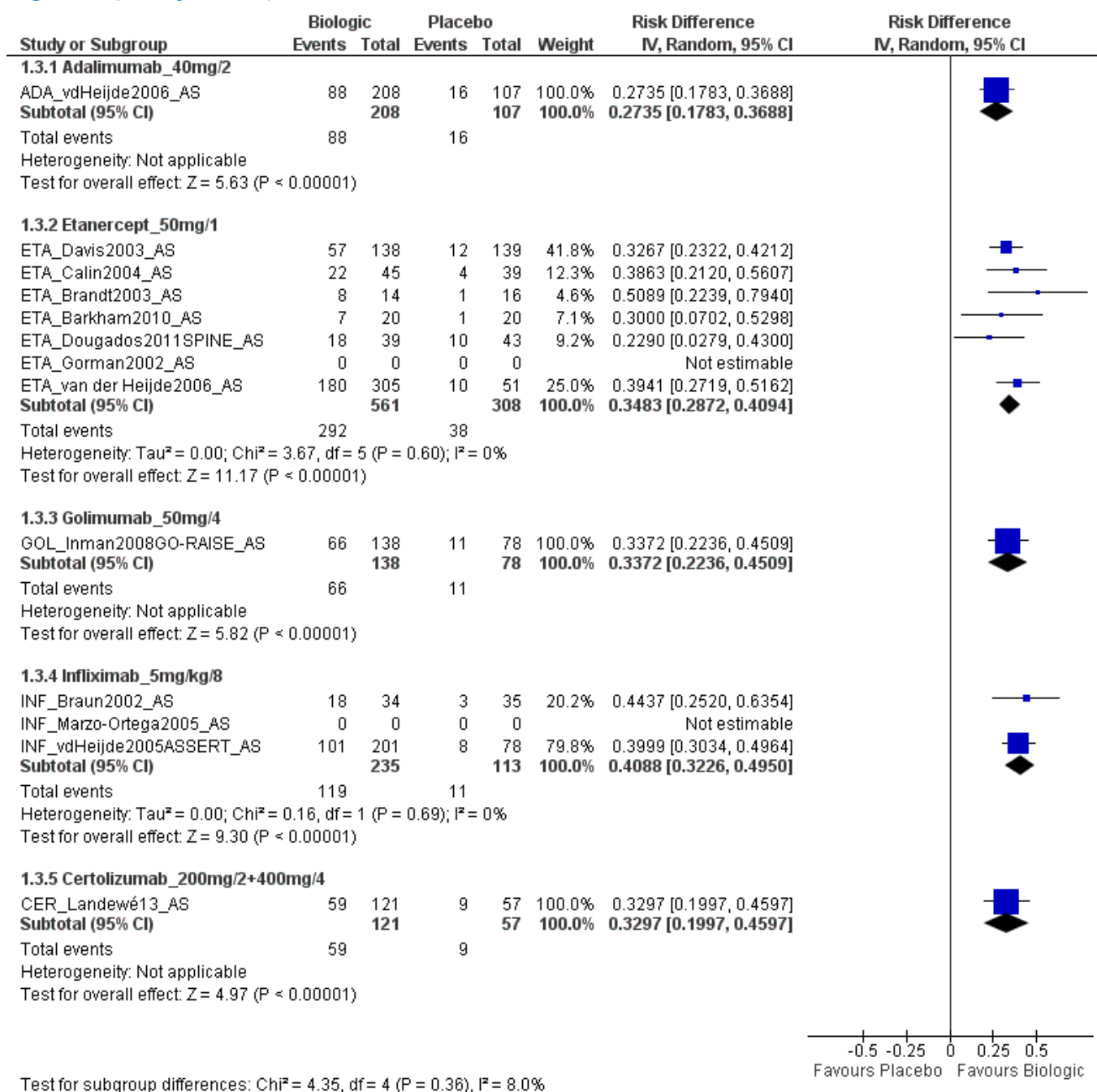
Figure 2 (Analysis 1.2) Biologisk vs. Placebo [AS/nr-axSpA], Alvorlige bivirkninger (SAE)



Forest plot of comparison: 1 Biologisk vs. Placebo [AS/nr-axSpA], outcome: 1.2 SAE.

Figures

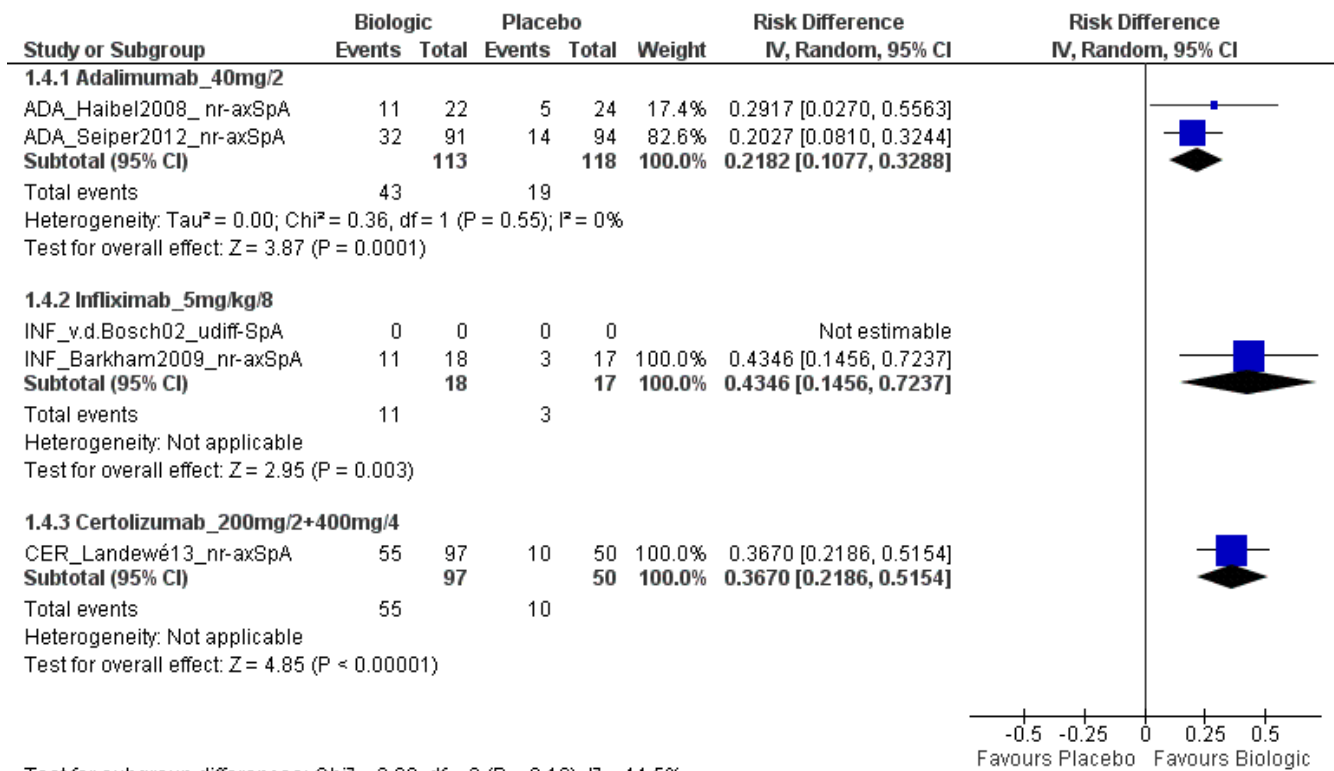
Figure 3 (Analysis 1.3) Biologisk vs. Placebo [AS], BASDAI50/ASAS40/50)



Forest plot of comparison: 1 Biologisk vs. Placebo [AS/nr-axSpA], outcome: 1.3 AS, BASDAI50/(ASAS40/50).

Figures

Figure 4 (Analysis 1.4) Biologisk vs. Placebo [nr-axSpA], BASDAI50/(ASAS40/50)



Test for subgroup differences: Chi² = 3.60, df = 2 (P = 0.16), I² = 44.5%

Forest plot of comparison: 1 Biologisk vs. Placebo [AS/nr-axSpA], outcome: 1.4 nr-axSpA: BASDAI50/(ASAS40/50).

Bilag 3, aksial SPA 2.1

GRADE evidens tabel 1: Biologisk vs. Placebo for AS/nr-axSpA

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biologisk AS/nr-axSpA	Placebo AS/nr-axSpA	Relative (95% CI)	Absolute		
BASDAI50(ASAS40/50) - Adalimumab_40mg/2												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	131/321 (40.8%)	35/225 (15.6%)	RR 2.59 (1.85 to 3.62)	250 more per 1000 (from 178 more to 322 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50(ASAS40/50) - Certolizumab_200mg/2+400mg/4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	114/218 (52.3%)	19/107 (17.8%)	RR 2.94 (1.92 to 4.51)	345 more per 1000 (from 247 more to 444 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50(ASAS40/50) - Etanercept_50mg/1												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	292/561 (52%)	38/308 (12.3%)	RR 3.5 (2.42 to 5.07)	348 more per 1000 (from 287 more to 409 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50(ASAS40/50) - Golimumab_50mg/4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	66/138 (47.8%)	11/78 (14.1%)	RR 3.39 (1.91 to 6.03)	337 more per 1000 (from 224 more to 451 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50(ASAS40/50) - Infliximab_5mg/kg/8												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	130/253 (51.4%)	14/130 (10.8%)	RR 4.76 (2.86 to 7.93)	411 more per 1000 (from 328 more to 494 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
SAE - Adalimumab_40mg/2												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	9/325 (2.8%)	4/228 (1.8%)	RR 1.38 (0.43 to 4.44)	9 more per 1000 (from 17 fewer to 36 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
SAE - Certolizumab_200mg/2+400mg/4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	11/218 (5%)	5/107 (4.7%)	RR 1.08 (0.38 to 3.03)	4 more per 1000 (from 46 fewer to 53 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
SAE - Etanercept_50mg/1												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	23/573 (4%)	8/320 (2.5%)	RR 1.32 (0.59 to 2.97)	10 more per 1000 (from 17 fewer to 36 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
SAE - Golimumab_50mg/4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	5/138 (3.6%)	5/77 (6.5%)	RR 0.56 (0.17 to 1.87)	29 fewer per 1000 (from 92 fewer to 35 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

SAE - Infliximab_5mg/kg/8												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	12/302 (4%)	3/161 (1.9%)	RR 2.03 (0.63 to 6.54)	16 more per 1000 (from 19 fewer to 51 more) ¹	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ Baseret på en RiskDifference meta-analyse

² Nedre grænse af konfidensinterval udelukker ikke at risikoen ikke er øget

³ Øvre grænse af konfidensinterval udelukker ikke en mulig øget risiko

GRADE evidens tabel 2: Biologisk vs. Placebo for AS.

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		
BASDAI50/(ASAS40/50) - Adalimumab_40mg/2												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	88/208 (42.3%)	16/107 (15%)	RR 2.83 (1.75 to 4.57)	274 more per 1000 (from 178 more to 369 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50/(ASAS40/50) - Certolizumab_200mg/2+400mg/4 (Copy)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	59/151 (39.1%)	9/57 (15.8%)	RR 3.09 (1.65 to 5.78)	330 more per 1000 (from 200 more to 460 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50/(ASAS40/50) - Etanercept_50mg/1												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	292/561 (52%)	38/308 (12.3%)	RR 3.5 (2.42 to 5.07)	348 more per 1000 (from 287 more to 409 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50/(ASAS40/50) - Golimumab_50mg/4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	66/138 (47.8%)	11/78 (14.1%)	RR 3.39 (1.91 to 6.03)	337 more per 1000 (from 224 more to 451 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50/(ASAS40/50) - Infliximab_5mg/kg/8												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	119/235 (50.6%)	11/113 (9.7%)	RR 5.21 (2.92 to 9.26)	409 more per 1000 (from 23 more to 495 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ Baseret på en RiskDifference meta-analyse

GRADE evidens tabel 3: Biologisk vs. Placebo for nr-axSpA.

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		
BASDAI50/(ASAS40/50) - Adalimumab_40mg/2												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	43/113 (38.1%)	19/118 (16.1%)	RR 2.37 (1.48 to 3.8)	218 more per 1000 (from 108 more to 329 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50/(ASAS40/50) - Certolizumab_200mg/2+400mg/4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	55/97 (56.7%)	10/50 (20%)	RR 2.84 (1.59 to 5.07)	367 more per 1000 (from 219 more to 515 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
BASDAI50/(ASAS40/50) - Infliximab_5mg/kg/8												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/18 (61.1%)	3/17 (17.6%)	RR 3.46 (1.16 to 10.31)	435 more per 1000 (from 146 more to 724 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ Baseret på en RiskDifference meta-analyse