

Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit

Svensk Reumatologisk Förening 2020

Arbetsgrupp: Inger Gjertsson, Alf Kastbom, Jon Lampa, Anna Svärd, Anna Södergren, Carl Turesson

Innehåll

Bakgrund	2
Sammanfattning	2
De viktigaste nyheterna i 2020 års version	3
Definitioner	4
Diagnos	4
Sjukdomsaktivitet och svårighetsgrad	4
Prognostiska faktorer	5
Nomenklatur för antireumatiska läkemedel	6
Terapimål	7
Kronisk smärta	7
Uppföljning och utveckling	7
Strategi för behandling med DMARDs	8
Låg sjukdomsaktivitet	8
Medelhög sjukdomsaktivitet	8
Hög sjukdomsaktivitet	12
Alternativa preparat	14
Speciella synpunkter på biologiska och målinriktade läkemedel	15
I. TNF-hämmare	15
II. Icke anti-TNF biologiska DMARDs (bDMARDs)	19
III. ”targeted” syntetiska DMARDs (tsDMARDs)	23
bDMARDs, tsDMARDs och destruktionshämning	23
Serologiska prediktorer för behandlingsutfall	24
Nedtrappning eller avslutning av bDMARDs	26
Säkerhetsaspekter på behandling med bDMARDs	28
Säkerhetsaspekter på JAK-hämmare	29
Kortisonbehandling vid tidig RA	31
Behandling av extraartikulära manifestationer	32
Uppföljningssystem och principer för terapiutvärdering	33
Övriga rekommendationer	
av relevans för läkemedelsbehandling vid RA	35
Referenser	36
Appendix 1 Evidensgradering	65
Appendix 2 Biosimilarer	66
Appendix 3 Studier av utsättning/nedtrappning av bDMARDs/tsDMARDs	70
Appendix 4 Klassifikationskriterier från ACR/EULAR	73
Appendix 5 Gradering av sjukdomsaktivitet	75
Appendix 6 Bilddiagnostik – Faktaruta	76
Appendix 7 Remissionskriterier	77

Bakgrund

Avsikten är att kortfattat sammanfatta aktuella principer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit (RA) baserat på den evidens som finns i litteraturen eller, i de fall sådan saknas, baserat på konsensus. Grad av evidens anges enligt GRADE som hög, måttlig, låg eller mycket låg evidensstyrka, där hög evidensstyrka är den högsta graden av evidens (se Appendix 1). I de fall där ett påstående inte leder till en tydlig rekommendation, eller rekommendationer bygger enbart på konsensus eller expertsynpunkter, anges ingen evidensgradering. Referenslistan innefattar nyckelreferenser som stöder evidensgraderingen, och utgör inte någon fullständig sammanställning av den relevanta litteraturen.

Rekommendationerna ansluter i tillämpliga delar till internationella rekommendationer, framför allt den Europeiska reumatologorganisationen EULARs riktlinjer för läkemedelsbehandling av RA från 2016 (1) och den amerikanska reumatologorganisationen ACRs riktlinjer för läkemedelsbehandling av RA från 2015(2) och till Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar (3). Evidensgraderingen utgår i stor utsträckning från det arbete som utförts inom ramen för framtagandet av det vetenskapliga underlaget för Socialstyrelsens riktlinjer. I dessa fall finns närmare information om sammanställd evidens och dess gradering i Socialstyrelsens underlag (3). Rekommendationerna är en vidareutveckling av den senaste uppdateringen av de nationella terapiriktlinjerna från Svensk Reumatologisk Förening (SRF) 2019. Riktlinjedokumentet uppdateras årligen. Processen för uppdatering börjar med att arbetsgruppen tar fram ett utkast, som går på remiss till SRFs Professorskollegium. Efter synpunkter därifrån revideras utkastet, och den nya versionen tas upp till diskussion på SRFs Riktlinjedag i januari. Efter denna diskussion tar arbetsgruppen fram ett nytt underlag till SRFs styrelse, som beslutar om de nya riktlinjerna.

Rekommendationerna har utformats för att vara ett stöd vid handläggningen av patienter med RA. Varje reumatolog ansvarar som alltid för utformningen av behandlingen av sina patienter baserat på sin egen kunskap och erfarenhet. Den individuella variationen mellan patienter är betydande, och det finns ofta stora svårigheter med att extrapolera från kliniska studier till enskilda patienter.

Riktlinjerna utgår från överväganden om behandling vid tidig RA samt vid terapivikt eller intolerans för ordinerad behandling, och gäller i dessa delar även patienter med etablerad RA. Särskilda aspekter kan behöva vägas in hos patienter med etablerad RA, såsom olika komplikationer av sjukdomen (t.ex. extraartikulära manifestationer och komorbiditet) och patientens erfarenhet av tidigare givna behandlingar.

Sammanfattning

Behandling av patienter med RA syftar till att dämpa sjukdomsaktivitet - om möjligt med uppnående av klinisk remission - samt förebygga leddestruktion och en allvarlig sjukdomsutveckling på längre sikt. Det är viktigt att tidigt identifiera patienter med hög risk för persisterande, allvarlig sjukdom. Prognostiska faktorer har stor betydelse för valet av behandling. Viktiga principer i behandlingsstrategier vid tidig RA är tidig insättning av sjukdomsmodifierande läkemedel (disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs), som t e x behandling med metotrexat i adekvata doser, täta kontroller och snabba förändringar av dos och läkemedel vid otillfredställande effekt. Behandling med biologiska DMARDs har en framträdande roll, och strukturerad uppföljning av effekt och säkerhet i register är viktig. JAK-hämmare utgör ett värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen. Strukturerade försök till utsättning eller nedtrappning av TNF-hämmare, andra biologiska DMARDs och JAK-hämmare kan framför allt övervägas vid tidig behandling och god, persisterande effekt. Dubbelblinda, kontrollerade studier har störst betydelse för behandlingsrekommendationerna. Registerbaserade observationsstudier utgör ett viktigt komplement främst när det gäller säkerhet och effekt över längre tid.

Riktlinjerna sammanfattas schematiskt i två flödesscheman: dels avseende behandlingsstrategier vid tidig RA och rekommendationer vid ofullständig terapieffekt (Flödesschema 1), och dels avseende specifika rekommendationer vid intolerans för metotrexat (Flödesschema 2).

Sammanfattning av de viktigaste nyheterna i 2020 års version

Det finns en lång rad mindre ändringar i flertalet stycken i riktlinjedokumentet, men de viktigaste enskilda förändringarna är:

- Informationen om evidens för destruktionshämning vid behandling med IL-6 hämmare och JAK-hämmare är uppdaterad, med nya referenser.
- Aktuell information om säkerhetsaspekter på behandling med JAK-hämmare, inklusive europeiska läkemedelsmyndighetens senaste föreskrifter, har inkluderats.
- Evidens för effekt av olika behandlingsalternativ vid otillräcklig effekt av metotrexat sammanfattas nu i två tabeller.
- Avsnittet om nedtrappning/utsättning av biologiska läkemedel och målstyrda syntetiska läkemedel är uppdaterat. Information om studierna, inklusive författarnas slutsatser, sammanfattas nu i två nya tabeller i Appendix 3.
- Avsnittet om biosimilarer är uppdaterat, och innefattar en fördjupad diskussion om evidensläget för switch, inklusive multi-switch
- Appendix 2 är uppdaterat med uppgifter om evidens för i Sverige registrerade biosimilarer.
- Evidens om serologiska prediktorer för behandlingssvar med olika läkemedel sammanfattas i en tabell. En nyttillkommen studie av betydelsen för utfall vid tofacitinib-behandling refereras.
- Information om upadacitinib, som nyligen godkänts av läkemedelsmyndigheten i Europeiska Unionen för behandling av RA och förväntas bli tillgängligt i början av 2020, har inkluderats i avsnittet om JAK-hämmare, men inte i avsnitten om behandlingsrekommendationer.

Definitioner

Diagnos

Svårigheten att tidigt ställa diagnosen RA skall inte underskattas. ACR/EULARs klassifikationskriterier för RA från 2010 (4) kan användas som ett stöd i tidig diagnostik. En översättning till svenska av dessa kriterier finns i Appendix 4.

ACR/EULAR kriterierna fokuserar på faktorer hos patienter med tidig artrit som är associerade med persisterande och erosiv sjukdom, och har tagits fram för att underlätta korrekt och konsekvent identifiering av RA i tidigt skede av sjukdomen. Syftet är att underlätta tidigt insättande av effektiv terapi för att i möjligaste mån förhindra eller minimera utvecklingen av erosiv sjukdom. I utvärderingar av ACR/EULAR kriterierna har man relativt samstämmigt funnit att huvudmålet, tidigare identifiering av RA än med 1987 års ACR kriterier, uppnås, men med sänkt specificitet, d v s fler patienter som senare visar sig ha andra sjukdomar än RA uppfyller initialt 2010 års kriterier jämfört med 1987 års kriterier (5). Sänkt specificitet och något högre sensitivitet hos de nya kriterierna har även konfirmerats i två systematiska översikter (6, 7), samt i en svensk observationsstudie (8).

År 2013 publicerades även en EULAR-definition av erosiv sjukdom (för definition se Appendix 4), som är förenlig med klassificering som RA, även hos patienter som inte uppfyller 2010 års kriterier (9). Denna nya definition av erosiv sjukdom har i en studie validerats hos patienter med tidig RA, och där uppvisat jämförbar sensitivitet och specificitet med 1987 års kriterier(10).

Underlaget för behandlingsrekommendationer för de patienter som uppfyller 2010 års kriterier, men inte 1987 års kriterier(11), är fortfarande begränsat. I en studie av patienter med tidig odifferentierad artrit (en del uppfyllande 2010 års kriterier) visades att behandling med metotrexat förhindrade utveckling av klassisk RA (enligt 1987 års kriterier) och ledsador på röntgen, framför allt hos patienter med påvisade anti-CCP antikroppar (Låg evidensstyrka) (12). Dock kunde en 5-årsuppföljning av samma patienter inte påvisa fortsatt minskad utveckling av RA för gruppen som fick tidig metotrexat-behandling under ett år. Utveckling av leddestruktioner skilde sig inte heller mellan grupperna (Låg evidensstyrka) (13). Minskad röntgenprogress har också setts vid behandling av tidig odifferentierad anti-CCP-positiv artrit med abatacept (Låg evidensstyrka) (14). Det har också under senaste åren kommit flera behandlingsstudier, där man omklassificerat de inkluderade patienterna enligt 2010 års kriterier, utan att finna några klara skillnader i klinisk respons mellan patienter som uppfyllde 2010 respektive 1987 års kriterier vid inklusion (15, 16). I stort sett all evidensbaserad behandling som citeras i dessa riktlinjer gäller patienter som inkluderats i studier efter att ha uppfyllt ACR kriterierna för RA från 1987 (11).

Patienter med tidig RF- och anti-CCP negativ artritsjukdom kommer i större utsträckning än tidigare att falla utanför de nya kriterierna för RA. Det finns i nuläget inte underlag för att utfärda specifika behandlingsrekommendationer för denna patientgrupp. Det måste också beaktas att en del av de patienter (ca 25 % efter 1 års uppföljning) som initialt inte uppfyller 2010 års RA kriterier kommer att utveckla RA sjukdom enligt ACR kriterierna från 1987 och fortsatt adekvat uppföljning behövs även av denna patientgrupp (17).

Sjukdomsaktivitet och svårighetsgrad

För begreppen låg/medelhög/hög aktivitet, förutsätts i detta dokument att begreppen definieras av varje enskild reumatolog genom en sammanvägning av kliniska fynd och biokemiska variabler. Det är viktigt att ställningstagande till behandling och byte av behandling görs genom en sammanvägning av all tillgänglig information. Aktivitetsindex skall således ses som stöd för klinikern i beslutsprocessen. Det är också viktigt att väga in andra faktorer som påverkar sjukdomens svårighetsgrad, såsom förekomst av extraartikulära manifestationer, progredierande funktionsnedsättning och progress av ledsador konstaterade vid röntgenundersökning (18). Allvarliga extraartikulära manifestationer (19, 20) och hög persisterande sjukdomsaktivitet (21) ökar risken för kardiovaskulär komorbiditet och förtidig död.

Nivån av RF och, i mindre utsträckning, anti-CCP antikroppar, påverkas av behandling och sjunker vid minskande sjukdomsaktivitet (22), men det finns inte tillräckligt vetenskapligt stöd för att använda RF och/eller anti-CCP kan användas som aktivitets- eller destruktionsmarkörer över tid.

DAS28

Disease Activity Score (DAS) är ett aktivitetsindex i vilket antalet svullna och ömma leder, SR eller CRP samt patientens globala värdering av hälsotillståndet (VAS-skala) ingår (23). För DAS28 (28-ledsindex) definieras klinisk remission som $DAS28 < 2,6$ och låg, medelhög respektive hög sjukdomsaktivitet som $DAS28 < 3,2$, $DAS28 3,2 - 5,1$, respektive $DAS28 > 5,1$. Vid beräkning av DAS28 baserat på CRP används ofta samma definitioner, men det förefaller som att man då kan få en underskattning av sjukdomsaktiviteten i jämförelse med original-DAS28 (baserat på SR) (24).

Den kliniska verkligheten är dock alltför komplex för att terapibeslut skall kunna styras strikt utifrån ett DAS28-värde. Relationen mellan DAS28 och inflammation varierar för olika individer, och flera studier har rapporterat högre DAS28 på gruppnivå hos kvinnor än hos män i förhållande till inflammationsgrad.

SDAI och CDAI

Som alternativ till DAS28 kan andra index användas såsom Simple Disease Activity Index (SDAI) som utgörs av summan av antalet ömma och svullna leder (28-leders index), patientens och doktors globala bedömning av sjukdomsaktiviteten i cm (VAS, 0-10 cm) och CRP (mg/dl) (25). SDAI är validerat, är enkelt att räkna ut och korrelerar starkt med DAS28. Clinical Disease Activity Index (CDAI), som också är ett validerat instrument är en förenkling av SDAI, där CRP är exkluderat. CDAI innehåller således inga akuta fasreaktanter, och en fördel kan bland annat vara att det går att räkna ut omgående utan blodprovstagning (26). Absoluta värden och förändringar av DAS28, SDAI och CDAI korrelerar starkt till varandra (Appendix 5).

Prognostiska faktorer

Prognostiska faktorer för progredierande leddestruktion är förekomst av RF och/eller anti-CCP antikroppar, hög SR, högt CRP, tidig förekomst av erosioner och antal svullna leder (27). Ju fler ogynnsamma prognostiska faktorer som uppvisas av patienten desto sämre bedöms prognosen vara, men svårigheten att bedöma prognos hos en enskild patient är fortfarande betydande. Exempel på patienter med tidig RA och dålig prognos är patienter med dels påvisade anti-CCP antikroppar/RF och dels påvisade erosioner på röntgen och/eller högaktiv sjukdom. Patienter med färre ogynnsamma prognostiska faktorer kan anses ha en intermediär prognos.

Bilddiagnostik

Magnetkameraundersökning (Magnet Resonans Imaging, MRI) för att detektera benödem, synoviter och erosioner kan ge information som är användbar för att prediktera utveckling av lederosioner på röntgen (Måttlig evidensstyrka) (28, 29) varför detta kan användas som en komplettering när prognosen är svårvärderad.

Muskuloskeletalt ultraljud (MSUS) med gråskaleultraljud (GSUS) och power doppler (PDUS) ger möjlighet att detektera synoviter, tenosynoviter, utgjutningar och erosioner. En EULAR-rekommendation finns avseende hur enskilda leder ska bedömas och graderas (30), men det finns ingen konsensus kring vilka leder som ska undersökas eller hur ett globalt scoringsystem på patientnivå ska se ut. Därför är tillgängliga studier heterogena vad gäller ultraljudsmetod. Vid tidig RA är kvantifiering av synovit med PDUS-score starkast associerad med framtida röntgenologisk progress, medan någon lika tydlig koppling inte ses för GSUS (31-34). Erosioner detekterade med ultraljud är inte lika väl studerat, men har i en mindre studie visat sig korrelera signifikant till progress av röntgenologiska erosioner, hos patienter med odifferentierad artrit och tidig RA (32). Vid etablerad RA har synoviter påvisade med MSUS kunnat prediktera

röntgenologisk progress (35, 36). Studierna inom området är mycket heterogena, men sammantaget finns mycket som talar för att MSUS kan ge prognostisk information avseende leddestruktion.

Två randomiserade kontrollerade studier (RCT) har visat att så kallad ”tight control” strategi (täta kontroller och aktiv behandling som styrs av kvarstående sjukdomsaktivitet) som styrs med hjälp av MSUS vid tidig RA gav upphov till ökad läkemedelsbehandling men utan att ge bättre resultat med avseende på klinisk remission samt radiologiska erosioner jämfört med motsvarande program utan MSUS (37, 38). En uppföljning av den ena studien visar att avsaknad av synovit på ultraljud är associerat med avsaknad av radiografisk progression under det kommande året (39). En sammanfattning över hur de olika bildiagnostiska metoderna kan användas finns i Appendix 6.

Även förändring i digitalt kvantifierad påverkan på kortikalis i metakarpalben (DXR) kan ge viss prognostisk information (40-44).

Övriga prognostiska faktorer

Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA, index baserat på analys av 12 proteiner i serum) har i flera studier visats korrelera väl med sjukdomsaktivitet vid RA (45, 46). Det saknas dock prospektiva studier där MBDA använts för att styra behandlingsstrategier, och det finns därmed i nuläget otillräckligt med data för att bedöma den kliniska användbarheten (47, 48).

För framtida funktionsförmåga, men även för komorbiditet och mortalitet, har funktionsnivån mätt med HAQ (Health Assessment Questionnaire) visat sig ha prognostisk betydelse (49, 50).

Livsstilsfaktorer

Vid bedömning av patienter med RA bör även livsstilsfaktorer som kan påverka prognosen beaktas. Screening för riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och intervention mot dessa bör genomföras enligt separata rekommendationer från SRF. Likaledes bör livsstilsfaktorer sammanhängande med den ökade risken för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer beaktas. Rökning kan, förutom att öka risken för komorbiditet, även minska effekten av anti-reumatisk behandling. Detta är visat för metotrexat och TNF-hämmare (51-53). Det finns även begränsat underlag som talar för en negativ påverkan av rökning på effekten av rituximab (54).

Betydelsen av övervikt är ofullständigt känd, å ena sidan har övervikt hos patienter med tidig RA, och framförallt fetma med BMI >30, associerats till lägre förekomst av erosioner vid 2-3 års uppföljning (55-58), men å andra sidan till högre sjukdomsaktivitet efter 2 år (59, 60).

Sammanfattning: prognostiska faktorer

Förekomst av RF och/eller anti-CCP antikroppar, hög SR, högt CRP, tidig förekomst av erosioner och antal svullna leder är starkt kopplade till en sämre prognos. MRI kan användas som ett komplement för att prediktera röntgenologisk progress i vissa fall. Synoviter detekterade med ultraljud (framför allt PDUS) bedöms prediktera progress av erosioner, men otillräckligt underlag gör att ultraljud för prognostik inte kan rekommenderas i rutinbruk i dagsläget. Det finns inte heller underlag för att rekommendera mätning av brosk- eller benmarkörer, MBDA, eller DXR-mätning för prognostik i rutinbruk i dagsläget. Funktionsnivå och livsstilsfaktorer bör beaktas.

Nomenklatur för anti-reumatiska läkemedel

I riktlinjerna används konsekvent den internationella beteckningen på sjukdomsmodifierande / långverkande anti-reumatiska läkemedel – DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs). I enlighet med föreslagen nomenklatur för DMARDs i behandling av RA (61) används beteckningen biologiska DMARDs (bDMARDs) på de av dessa läkemedel som framställts i biologiska system. Dessa indelas i sin tur i biologiska original-läkemedel (boDMARDs) och biosimilarer (bsDMARDs) (se särskilt avsnitt under val av TNF-hämmare). DMARDs som framställs genom kemiska processer, utan biologiska system, betecknas syntetiska DMARDs (sDMARDs). Dessa i sin tur indelas i konventionella syntetiska DMARDs (csDMARDs), som inte är framställda för att vara specifikt inriktade mot någon molekylär struktur, och målinriktade (”targeted”) syntetiska DMARDs (tsDMARDs). Till de senare hör specifika enzymhämmare, som januskinas (JAK)-hämmarna.

Terapimål

Målsättningen vid behandling av patienter med RA, speciellt i tidigt skede, bör vara att uppnå remission.

Definitioner för begreppet remission finns (se appendix 4), men det bör understrykas att dessa (23, 62) är behäftade med svagheter. Hos metotrexatbehandlade patienter med RA som uppnått klinisk remission definierat som DAS28 < 2.6 har man visat att kvarstående oöm leddsvullnad kan vara förenad med fortsatt röntgenologisk destruktion (63). Två nya, mer stringenta, gemensamma uppsättningar av remissionskriterier för ACR och EULAR föreligger sedan 2011 (64). Kriterieuppsättning 1: Patienten skall vid något tillfälle uppfylla följande; ömma leder ≤ 1, svullna leder ≤ 1, CRP ≤ 10 mg/l och patientens globala bedömning ≤ 1 (på en skala från 0-10); kriterieuppsättning 2: Patienten skall vid någon tidpunkt ha SDAI ≤ 3,3, (Appendix 5 och 7). Studier med MRI eller med muskuloskeletal ultraljud (MSUS) har påvisat kvarstående subklinisk synovit hos patienter i klinisk remission (definierat utifrån DAS28, SDAI eller CDAI, med likartade resultat (Appendix 5)(65, 66)). Kvarstående synovit påvisad med MSUS är även associerad med ökad risk för framtida sjukdomsskova och progress av leddestruktion (36, 66-68), och synovit detekterad med MRI är också associerat med ökad leddestruktion på röntgen (28). Platsen för magnetkamera- och MSUS för remissionsbedömning är i nuläget oklar. Låg sjukdomsaktivitet, definierat något olika i olika studier, är förknippad med mindre destruktionsprogress och bättre bevarad funktionsförmåga på sikt. Vikten av noggrann monitorering och terapijustering för att behålla låg sjukdomsaktivitet, s k treat-to-target strategi (69), bör poängteras, se nedan. Program med täta kontroller och aktiv behandling som styrs av kvarstående sjukdomsaktivitet har visats bidra till bättre utfall, framför allt vid tidig RA (Låg evidensstyrka) (70-72).

Vid utebliven terapieffekt bör man göra en ny värdering av underlaget för aktivitetsbedömningen, då relationen mellan sammansatta sjukdomsaktivitetsmått (t.ex. DAS28) och inflammation varierar för olika individer (se avsnittet *Sjukdomsaktivitet och svårighetsgrad* ovan).

Kvarstående smärta

Fibromyalgi och generaliserad smärta har högre prevalens vid RA jämfört med den övriga populationen (73). Vid uttalad smärta (definieras som VAS > 40 mm (74)) och samtidigt tecken på låg inflammationsaktivitet (lågt antal svullna leder, låga inflammationsparametrar) rekommenderas utvärdering och bedömning om det föreligger entesiter eller annan behandlingsbar orsak till det kroniska smärttillståndet. Även ställningstagande till smärtdämpande rehabiliteringsåtgärder rekommenderas. Om tecken finns på generaliserad smärta (smärta i kroppens fyra kvadranter med eller utan allodyni, dvs smärtupplevelse vid beröring) föreligger låg sannolikhet för förbättrad sjukdomsaktivitet med optimerad antireumatisk behandling. I detta läge rekommenderas smärtanalys och rehabiliteringsplan. Överväg bedömning av smärtspecialist. Vid misstanke om generaliserad smärta och otillräcklig effekt av icke-farmakologisk behandling kan farmakologisk behandling prövas, i första hand lågdos tricykliska antidepressiva, t ex amitriptylin, alternativt serotonin- och noradrenalin återupptagshämmare (SNRI-preparat, exempelvis venlafaxin) och antikonvulsiva som pregabalin och gabapentin. För dosering och behandlings-instruktioner, se FASS. Nämnas bör att selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI-preparat) såsom citalopram och sertralin i stort sett inte har någon analgetisk effekt och inte ska användas vid smärtbehandling. För ytterligare fördjupning inom detta område rekommenderas den mest aktuella svenska läroboken om Smärta och Inflammation (75).

Uppföljning och utveckling

Terapin vid RA är under snabb utveckling, och osäkerheten är betydande både kring vilka terapier som är bäst för olika patienter, vilka biverkningar som riskeras och kring långtidseffekterna (positiva och negativa) av olika terapier. Svenska reumatologer har stora möjligheter att bidra till kunskap inom alla dessa områden genom det kvalitetsregister, svensk reumatologis kvalitetsregister (SRQ) som drivs av SRF. Medverkan i detta register rekommenderas därför kraftfullt, och resultat från studier som bygger på uppföljningssystemen är viktiga för utformningen av behandlingsrekommendationerna.

Strategier för behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs), inklusive bDMARDs och tsDMARDs

Täta kontroller och aktiv uppföljning – "tight control"

Förutom preparatval har uppföljning, utvärdering och ställningstagande till terapiändringar betydelse för utfallet. Täta kontroller och aktiv behandling som styrs av kvarstående sjukdomsaktivitet har visats bidra till bättre utfall för patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet (Låg evidensstyrka) (70-72). Det finns utbredd konsensus kring denna behandlingsprincip (69).

En översikt över behandlingsstrategier vid tidig RA och rekommendationer vid ofullständig terapi effekt, samt rekommendationer för behandling vid intolerans för metotrexat finns i två separata flödesscheman.

Lågaktiv sjukdom

Då tillgängliga prognostiska indikatorer är otillräckliga speciellt för att identifiera patienter med god prognos rekommenderas behandling med DMARDs till alla patienter, även de med lågaktiv sjukdom. Det saknas studier specifikt inriktade på patienter med lågaktiv sjukdom. Metotrexat är en väl dokumenterad och beprövad behandling mot RA (76), framförallt hos patienter med faktorer som indikerar dålig prognos. Alternativ för patienter med lågaktiv sjukdom är klorokinpreparat eller sulfasalazin. För denna patientgrupp bör diagnosen fortlöpande omvärderas. Intraartikulär steroidbehandling är en viktig kompletterande behandling.

Medelhög sjukdomsaktivitet

Primär behandling:

Metotrexat i stigande dos upp till 20-30 mg/vecka inom 4-8 veckor (Hög evidensstyrka) (77-79). Olika startdoser (från 5-25 mg) och upptrappingsstrategier har studerats (78). Högre startdos och snabbare upptrappning ger snabbare effekt, men är i vissa, men inte alla, studier kopplade till ökad toxicitet (särskilt gastrointestinal). Individuella aspekter som ålder, njurfunktion och komorbiditet behöver vägas in vid val av start- och måldos.

Peroral behandling är i de flesta fall ett förstahandsval och den beredningsform som är mest välstuderad (79). Parenteral administration av metotrexat kan övervägas vid otillräcklig effekt, men det vetenskapliga underlaget är mycket begränsat (Mycket låg evidensstyrka) (80, 81). En lägre frekvens av vissa, men inte alla, bieffekter vid parenteral behandling jämfört med peroral är visad i en metaanalys (82). En retrospektiv, okontrollerad uppföljningsstudie visade att en hög andel av patienter med tidigare otillräcklig effekt eller intolerans för peroralt metotrexat kvarstod under lång tid på parenteral metotrexatbehandling (81). Det saknas dock kontrollerade studier specifikt inriktade på patienter som inte tolererat peroralt metotrexat.

Folsyrasubstitution minskar risken för biverkningar (Måttlig evidensstyrka) (83-85). Vanliga och väldokumenterade behandlingsregimer är Folsyra 5 mg, 1-2 tabletter per vecka, ej samma dag som metotrexat.

Utvärdering bör ske efter 2-3 månader med tolerabel maxdos metotrexat. Om inte särskilda skäl talar emot, bör behandlingen kombineras med lågdos kortikosteroider (5-7.5 mg dagligen), under åtminstone det första året vid tidig RA (Måttlig till låg evidensstyrka, se särskilt avsnitt nedan). Vad gäller behandlingduration av lågdos steroider får en individuell bedömning göras, där man även tar hänsyn till eventuella bieffekter och komorbiditet. Intraartikulär steroidbehandling är en viktig kompletterande behandling.

Vid otillräcklig effekt av metotrexat; bDMARDs och tsDMARDs:

Tillägg av TNF-hämmare (Tabell 1) (Hög evidensstyrka) (86-91). För information om biosimilarer till TNF-hämmare, se Tabell 1 och Appendix 2.

Tillägg av abatacept och tocilizumab eller sarilumab till metotrexatbehandling är alternativ till TNF-hämmare (Hög evidensstyrka) (92-97). Även tillägg av JAK-hämmare är alternativ (Hög evidensstyrka) (98-102), (Tabell 1, Tabell 2).

Dokumentationen är mer omfattande och visar på större effekt för TNF-hämmare än för kombinationer av csDMARDs i denna situation. En systematisk meta-analys inkluderade tre randomiserade studier (103-105) avseende effekten av tillägg av sulfasalazin och hydroxyklorokin (så kallad trippelterapi) respektive TNF-hämmare vid otillräcklig effekt av metotrexat (106) (Tabell 2).

Hos patienter med otillräcklig effekt av metotrexat har tillägg av TNF-hämmare också dokumenterat bättre effekt på progress av strukturella ledsador än enbart metotrexat (Måttlig evidensstyrka)(87, 107), medan motsvarande dokumentation saknas för kombinationsbehandlingar med flera olika csDMARDs.

Den samlade bedömningen utifrån studierna som ingår i metaanalysen (106) och övrig tillgänglig evidens, inklusive registerstudier (Tabell 2) blir att tillägg av TNF-hämmare till metotrexat tycks ge något bättre effekt än tillägg av sulfasalazin och hydroxyklorokin i denna situation (Låg till måttlig evidensstyrka) (92-95).

Den kliniska erfarenheten av behandling med abatacept eller tocilizumab, och den senare registrerade IL-6 receptorblockaren sarilumab, som första bDMARD vid RA i Sverige är i nuläget mindre än för TNF-hämmare, och säkerhets-dokumentationen är sammantaget mindre omfattande. (97).

JAK-hämmarna baricitinib och tofacitinib (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) registrerades i Sverige för behandling av RA 2017. Den kliniska erfarenheten av behandling med JAK-hämmare vid RA i Sverige är således relativt begränsad. Det finns dock omfattande data från kliniska prövningar, och även omfattande långtidsuppföljning från dessa, framför allt för tofacitinib (108). För tofacitinib finns även flerårig klinisk erfarenhet från behandling i andra länder, t.ex. USA (109). Angående säkerhetsaspekter på behandling med JAK-hämmare, se särskilt avsnitt (sidan 30).

Enligt beslut av Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket 2020-02-20 subventioneras JAK-hämmarna baricitinib och tofacitinib endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Behandling med abatacept eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*), och även rituximab, rekommenderas hos patienter med indikation för bDMARD-behandling men absoluta eller relativa kontraindikationer för TNF-hämmare, till exempel patienter med måttlig hjärtsvikt (NYHA grad III), demyeliniserande nervsjukdom eller överlappssyndrom med drag av SLE, och vid svår hjärtsvikt (NYHA grad IV, ej rituximab). Sarilumab är också ett alternativ hos denna patientgrupp. Erfarenheten av behandling med detta preparat är i nuläget mer begränsad.

Vid otillräcklig effekt av metotrexat; csDMARDs:

Vid få eller inga ogynnsamma prognostiska faktorer kan kombination av metotrexat med andra csDMARDs övervägas (110). Kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin och hydroxyklorokin dämpar sjukdomsaktivitet effektivare än behandling med ett eller två av dessa csDMARDs, men den dokumenterade erfarenheten av tilläggsbehandling till patienter med otillräcklig effekt av metotrexat är begränsad (Låg evidensstyrka) (111). (Tabell 1) (105).

Det finns även stöd för att tillägg av cyklosporin A (Låg evidensstyrka) (112) eller leflunomid (Måttlig till låg evidensstyrka) (113) har effekt i denna situation. Dokumentationen om långtidserfarenhet för dessa kombinationer är mycket begränsad.

Andra beprövade kombinationsbehandlingar är metotrexat i kombination med antingen sulfasalazin (114) eller hydroxyklorokin (115, 116).

Tabell 1. Behandlingsalternativ vid otillräcklig effekt av metotrexat (MTX)

Preparat/preparatgrupp*	Evidens för tilläggseffekt
TNF-hämmare** - adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab	Kliniskt relevant förbättring (hög evidensstyrka) (86-91) Effekt likvärdig med originalpreparatet visad hos patienter med RA: <ul style="list-style-type: none"> • CT-P13 (infliximab) (117) • SB2 (infliximab) (118) • GP1111/PF-06438179 (infliximab) (119) • SB4 (etanercept) (120) • GP2015 (etanercept) (121) • ABP501 (adalimumab) (122) • SB5 (adalimumab) (123)
CTLA4-Ig abatacept	Kliniskt relevant förbättring (måttlig till hög evidensstyrka) (93, 96)
IL-6 hämmare tocilizumab sarilumab	Kliniskt relevant förbättring (hög evidensstyrka) (94, 95, 97)
JAK-hämmare baricitinib tofacitinib**	Kliniskt relevant förbättring (hög evidensstyrka) (98-102)
Sulfasalazin och hydroxyklorokin (trippelbehandling)	Begränsad dokumentation om tilläggseffekt (låg evidensstyrka) (111)
Cyklosporin A	Begränsad dokumentation om tilläggseffekt (låg evidensstyrka) (112)
Leflunomid	Viss dokumentation om tilläggseffekt (måttlig evidensstyrka) (113) Ökad hepatotoxicitet, motstridiga resultat (124, 125)

* I samtliga fall som tillägg till pågående metotrexatbehandling

**Listade i alfabetisk ordning utan prioritering

Tabell 2. Behandlingsalternativ vid otillräcklig effekt av metotrexat (MTX) - jämförelser

Preparat/preparatgrupp*	Jämförelser
TNF-hämmare** - adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab	Jämfört med trippelbehandling (MTX+sulfasalazin+hydroxyklorokin) – metaanalys av RCTs (106) (låg till måttlig evidensstyrka): <ul style="list-style-type: none"> • Högre sannolikhet för god respons (ACR70) • Mindre röntgenprogress • Ingen skillnad i ACR50 • Fler infektioner Registerstudier (låg evidensstyrka): <ul style="list-style-type: none"> • Fler i remission (126) • Färre terapiavbrott (127)
CTLA4-Ig abatacept	Jämfört med adalimumab+MTX: <ul style="list-style-type: none"> • Ingen skillnad i klinisk effekt eller röntgenprogress (96, 128) (låg evidensstyrka)
JAK-hämmare baricitinib tofacitinib**	Jämfört med adalimumab+MTX: <ul style="list-style-type: none"> • Åtminstone likvärdig klinisk effekt (98, 102) (måttlig evidensstyrka) Signifikant bättre effekt på flertalet utvärderingsmått för baricitinib (102, 129)
Sulfasalazin och hydroxyklorokin (trippelbehandling)	Jämfört med TNF-hämmare: <ul style="list-style-type: none"> • Effekten kan vara likvärdig med etanercept (105). I övrigt, se ovan om TNF-hämmare

* I samtliga fall som tillägg till pågående metotrexatbehandling

**Listade i alfabetisk ordning utan prioritering

Vid intolerans för metotrexat :

Överväg leflunomid alternativt sulfasalazin, eventuellt kombinerat med hydroxyklorokin /klorokinfosfat. Studier av patienter med intolerans för metotrexat saknas, och dessa rekommendationer bygger på studier av sulfasalazin (130) respektive leflunomid (131) hos metotrexatnaiva patienter.

Utvärdering efter 3-4 månader för sulfasalazin (ensamt eller i kombination), efter 2-3 månader för leflunomid. Vid intolerans, kontraindikationer för eller otillräcklig effekt av dessa preparat bör annan DMARD behandling övervägas (se Alternativa preparat).

Vid intolerans för metotrexat och ogynnsamma prognostiska faktorer: Överväg i första hand tocilizumab, alternativt sarilumab.

Resultat från en direkt jämförande studie av tocilizumab i monoterapi och adalimumab i monoterapi hos patienter med aktiv sjukdom som inte tolererade metotrexat eller där metotrexatbehandling ansågs olämplig visar bättre klinisk effekt av tocilizumab (132). Underlaget angående tocilizumab i monoterapi vid detta tillstånd bygger även på extrapolering från en studie av tocilizumab i monoterapi hos metotrexatnaiva patienter (133) och en studie av tocilizumab i monoterapi hos patienter med tidigare otillräcklig effekt av metotrexat eller annat DMARD (134). Även sarilumab har i en randomiserad studie visats vara mer effektiv än adalimumab i monoterapi (135).

JAK-hämmare (baricitinib eller tofacitinib, listade i alfabetisk ordning utan prioritering) är alternativ. Detta baseras på extrapolering från studier där tofacitinib har använts i monoterapi vid behandling av patienter med tidigare otillräcklig effekt av eller intolerans för ≥ 1 DMARD (huvudsakligen (136) eller helt och hållet (137) metotrexat) och på studier av tofacitinib (138) respektive baricitinib i monoterapi hos patienter med ingen eller begränsad tidigare exposition för metotrexat (139). En systematisk

översikt över studier av patienter som inte tidigare behandlats med metotrexat visar att tsDMARDs (tofacitinib och baricitinib) i monoterapi är effektivare än enbart metotrexat, men samtidigt att kombinationsterapi med metotrexat för dessa preparat ger bättre klinisk effekt än monoterapi och bör eftersträvas (140).

Även behandling med TNF-hämmare som är registrerade för monoterapi (adalimumab, certolizumab eller etanercept, *listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) kan övervägas vid intolerans för metotrexat och ogynnsamma prognostiska faktorer. Dokumentation av klinisk effekt och minskad leddestruktion på röntgen hos patienter behandlade med certolizumab finns i en studie av japanska patienter som avbrutit behandling med metotrexat på grund av biverkningar, oro för biverkningar eller otillräcklig effekt (141). Därutöver bygger rekommendationen på en studie av certolizumab i monoterapi för patienter som avbrutit tidigare DMARD behandling (i flertalet fall inkluderande metotrexat) pga otillräcklig effekt eller intolerans (142), samt studier av etanercept (143) respektive adalimumab (144) hos metotrexatnaiva patienter. Dessa data stöds även av en systematisk översikt (140), som samtidigt konstaterar att kombinationsterapi med metotrexat för dessa TNF-hämmare ger bättre klinisk effekt än monoterapi.

Vid behandling med adalimumab, certolizumab eller etanercept utan samtidigt metotrexat bör kombination med annan DMARD behandling eftersträvas, då sannolikheten för bestående effekt av TNF-hämmare tycks vara större vid sådan kombinationsbehandling (Låg evidensstyrka) (145).

Vid otillräcklig effekt av eller intolerans för förändrad/kompletterad behandling:

Vid otillräcklig effekt av behandling med TNF-hämmare: Överväg behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*), se nedan under avsnittet *bDMARDs* (Måttlig evidensstyrka) (146-148). Sarilumab har också visats ge signifikant klinisk effekt hos patienter med otillräcklig effekt eller intolerans för behandling med TNF-hämmare (149).

Behandling med JAK-hämmare (baricitinib eller tofacitinib, (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*)) (måttlig evidensstyrka) (150, 151) eller byte till en andra TNF-hämmare (Låg evidensstyrka) (152-154) är alternativ.

Vid intolerans för behandling med TNF-hämmare rekommenderas byte till annan TNF-hämmare (se nedan), alternativt behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) eller JAK-hämmare.

Hos patienter som har otillräcklig effekt av kombinationsbehandling med csDMARDs, eller intolerans för sådan behandling, bör bDMARDs (TNF-hämmare alternativt abatacept eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*)) övervägas vid tecken på progredierande leddestruktion. I annat fall kan ytterligare behandlingsförsök med csDMARDs i kombination eller monoterapi övervägas.

Hög sjukdomsaktivitet

Rekommendationerna överensstämmer i stora drag med dem vid medelhög sjukdomsaktivitet, med undantag av den primära behandlingen, där kombinationsbehandling av metotrexat med TNF-hämmare (eller andra bDMARDs, se nedan) eller med sulfasalazin och hydroxyklorokin kan övervägas. Kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin, hydroxyklorokin och lågdos kortison har bättre effekt än sekventiell monoterapi med sulfasalazin följt av andra csDMARDs på sjukdomsaktivitet och leddestruktion (Låg evidensstyrka) (155, 156), med bibehållen god effekt vid långtidsuppföljning under upp till 11 år (157), varför det är ett alternativ för denna patientgrupp. Direkta jämförelser mellan denna kombinationsbehandling och behandling med metotrexat plus lågdos kortison saknas.

TNF-hämmare och kombination av csDMARDs:

TNF-hämmare i kombination med metotrexat, eventuellt kombinerat med lågdos kortikosteroidbehandling enligt ovan, rekommenderas för patienter med flera faktorer som indikerar ogynnsam prognos (Hög till måttlig evidensstyrka) (144, 158-160), till exempel för patienter med tidigt påvisade erosioner på röntgen tillsammans med positiv RF eller anti-CCP eller kraftigt förhöjd CRP/SR. Det bör understrykas att detta avser en liten grupp bland alla patienter med nydebuterad RA.

TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab och infliximab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) har dokumenterad effekt vid detta tillstånd och är registrerade för motsvarande indikation.

Den potentiella fördelen med tidig behandling med TNF-hämmare är störst hos patienter med snabbt progredierande leddestruerande sjukdom. Direkta jämförelser vid tidig RA har visat att kombination av TNF-hämmare och metotrexat har en bättre sjukdomsdämpande effekt än metotrexat enbart för patienter med hög sjukdomsaktivitet (Hög till måttlig evidensstyrka) (144, 158-161). Visst stöd finns för att kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin, hydroxyklorokin och högdos steroider (initialt 60 mg prednisolon, snabb nedtrappning) har en effekt på sjukdomsaktivitet och leddestruktion vid tidig RA som liknar den för kombinationen av metotrexat och TNF-hämmare (Låg evidensstyrka) (162). En dubbelblind, direkt jämförande studie visade likartad klinisk effekt efter 6 månader av etanercept i kombination med metotrexat och behandling med metotrexat, sulfasalazin och hydroxyklorokin (104).

Det saknas direkta jämförelser mellan omedelbart initierad behandling med TNF-hämmare och metotrexat och behandling som inleds med metotrexat och kompletteras med TNF-hämmare efter kort tid (< 6 månader). I en randomiserad, kontrollerad studie som hade detta grundupplägg ingick också utsättning av TNF-hämmare vid låg sjukdomsaktivitet (tidigast redan efter 12 veckors behandling) och nedtrappning av metotrexat vid klinisk remission (163). Man fann inte några skillnader mellan behandlingsstrategierna efter 1 år (163), men dessa resultat kan inte extrapoleras till behandling som fortsättes under längre tid vid klinisk respons.

Data från en sekundär, ej fördefinierad analys av en randomiserad, kontrollerad studie av patienter med tidig RA, hög sjukdomsaktivitet, ogynnsam prognos och medelhög till hög sjukdomsaktivitet efter 26 veckor trots metotrexat ger ytterligare information om detta. Tillägg av öppen behandling med adalimumab gav då en relativ förbättring av samma storleksordning som den initiala förbättringen vid behandling med adalimumab och metotrexat i den dubbelblinda fasen (164).

Andra bDMARDs:

Tocilizumab och abatacept har båda godkända indikationer enligt FASS som innefattar aktiv och progressiv RA som inte har behandlats med metotrexat tidigare. Det finns stöd för att tocilizumab kan ge god klinisk effekt i monoterapi eller i kombination med metotrexat (Måttlig till Hög evidensstyrka), och minskad progress av leddestruktion i kombination med metotrexat (Måttlig evidensstyrka) som första linjens behandling hos patienter med hög sjukdomsaktivitet och ogynnsam prognos (165, 166). Det finns även stöd för att abatacept kan ge god klinisk effekt (Måttlig till Hög evidensstyrka) och minskad progress av leddestruktion (Måttlig evidensstyrka) i kombination med metotrexat som första linjens behandling hos patienter med hög sjukdomsaktivitet och ogynnsam prognos (167, 168). Abatacept och tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) kan därför vara alternativ för behandling av denna patientgrupp.

Det saknas i dagsläget data om behandling med sarilumab i denna situation, och preparatet är inte registrerat för användning vid indikationen.

Vid tidig insättning av biologiskt läkemedel är det av särskilt stor vikt att behandlingseffekt och biverkningar följs upp på ett strukturerat sätt i SRQ och att utsättningsförsök eller dosminskning övervägs vid långtidsremission (se särskilda avsnitt nedan).

Vid otillräcklig effekt eller intolerans för behandling enligt ovan följer rekommendationerna väsentligen dem vid medelhög initial sjukdomsaktivitet (se även flödesschema i separata illustrationer). Även här är abatacept och tocilizumab samt JAK-hämmare alternativ till TNF-hämmare för patienter som börjat med metotrexat utan bDMARD.

Alternativa preparat

Utöver de preparat som angetts ovan finns ett antal, som kan komma till användning som alternativ. Cyklosporin A är registrerat för behandling av RA och har dokumenterad effekt på progress av ledsador vid röntgenundersökning (Hög evidensstyrka) (169), men användningen har begränsats av bristande långtidstolerabilitet(170). För azatioprin finns en hel del erfarenhet som talar för en viss men begränsad klinisk effekt, men endast den nyare beredningen Immunoprin[®] har indikationen ”svår aktiv reumatoid artrit som inte kan kontrolleras med mindre toxiska substanser (DMARDs)”. Behandling med mycofenolatmofetil förekommer vid RA, men preparatet är inte registrerat för denna indikation. Anakinra diskuteras i ett separat stycke nedan (sid 22).

Synpunkter på bDMARDs och tsDMARDs

I. TNF-hämmare

Val av TNF-hämmare

Fem originalpreparat som specifikt hämmar TNF är registrerade för behandling av RA – adalimumab (registrerat 2003), certolizumab (registrerat 2010), etanercept (registrerat 2000), golimumab (registrerat 2010) och infliximab (registrerat 1999) (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*). För infliximab finns dessutom biosimilarerna CT-P13, SB2 och PF-06438179/GP1111, för etanercept finns biosimilarerna SB4 och GP2015, och för adalimumab biosimilarerna SB5, ABP501, FKB327 och GP2017 (se avsnittet Biosimilarer samt Appendix 2).

Tillgängliga data från kliniska prövningar ger inte stöd för att någon TNF-hämmare är mer effektiv än någon annan (89, 171). I EXXELERATE-studien jämfördes certolizumab (n= 457) och adalimumab (n=458) som tillägg till metotrexat vid behandling av RA (172). Vid utvärdering av det primära utfallsmåttet (efter 12 veckor) fanns ingen skillnad i respons avseende ACR 20/50/70 mellan de båda behandlingsgrupperna. Effekt var likartad vid uppföljning under i 2 år. Vid otillräcklig effekt av den första TNF-hämmaren (efter 12 veckor; oavsett om det var certolizumab eller adalimumab) uppnådde 58% respektive 62% låg sjukdomsaktivitet vid byte till den andra. Inga skillnader mellan de båda preparaten noterades avseende svårighetsgraden av biverkningar eller biverkningsmönstret(172).

En metaanalys av 44 randomiserade kontrollerade studier av TNF-hämmare vid RA visade dock en signifikant lägre risk att avbryta behandling med etanercept jämfört med placebo eller csDMARDs på grund av ogynnsamma händelser, medan denna risk var ökad jämfört med placebo/csDMARDs för adalimumab, certolizumab och infliximab (173). Två observationella registerstudier från Skandinavien (utgående från det danska registret DANBIO (174) respektive ARTIS i Sverige (175)) med uppföljningstid upp till 5 år har, liksom flera andra europeiska registerstudier (176-181), visat att en större andel av RA-patienter utan tidigare bDMARD-behandling som behandlas med etanercept än patienter som behandlas med infliximab kvarstår på behandlingen vid uppföljningstidens slut. Man har funnit ett likartat mönster i analys av patienter utan samtidig behandling med csDMARDs, med sämre behandlingsöverlevnad för infliximab än för etanercept, och intermediär behandlingsöverlevnad för adalimumab (181).

Två registerstudier från USA visar delvis avvikande resultat (182, 183). I RADIUS studien (182) fann man ingen skillnad i behandlingsöverlevnad mellan infliximab/etanercept/adalimumab efter 48 månader, men signifikant färre etanercept-behandlade avbröt pga bieffekter. En enda studie visade högre andel avbrott i behandlingen för adalimumab och etanercept jämfört med infliximab (183). Slutligen visade en metaanalys av publicerade observationsstudier en signifikant lägre risk att avbryta behandling med etanercept jämfört med infliximab respektive adalimumab vid uppföljning under 3-4 år (184).

Skillnader i behandlingstraditioner och ersättningssystem för behandling mellan olika länder kan tänkas påverka resultaten. Studierna är inte randomiserade, och möjligheten att justera för relevanta confounders varierar mellan studierna. Sammantaget tycks patienter kvarstå längre på behandling med etanercept än med infliximab vid insättning av en första TNF-hämmare vid RA (Låg evidensstyrka). Två stora nordiska studier har visat en intermediär behandlingsduration för adalimumab i förhållande till etanercept och infliximab (174, 175) vilket även var konklusionen i den nyligen publicerade metaanalysen (Låg evidensstyrka) (184). När det gäller jämförelser mellan TNF-hämmarna i observationsstudier av kliniska effektparametrar är det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att dra slutsatser (Mycket låg evidensstyrka).

Det finns begränsat med data från studier av TNF-hämmarna certolizumab och golimumab i kliniska register (184) och i forskningsdatabaser (185, 186). I en nyligen publicerad registerstudie från Finland var sannolikheten att avbryta behandling vid RA med golimumab lägre än för certolizumab och infliximab, och jämförbar med adalimumab och etanercept (187).

Tillgängliga studier ger ett otillräckligt underlag för slutsatser om skillnader i effekt för certolizumab och golimumab jämfört med andra TNF-hämmare (Mycket låg evidensstyrka).

Sammanfattningsvis finns begränsat med data om jämförelse mellan TNF-hämmare vid RA. I de flesta observationsstudier är det fler patienter som avbryter behandling med infliximab jämfört med etanercept.

I valet mellan preparaten bör även tillgänglig erfarenhet av enskilda preparat samt kostnader och lokala resurser vägas in.

Att enbart på grund av kostnadsskäl genomföra byte från ett originalpreparat till en biosimilar tillhörande **ett annat** originalpreparat rekommenderas ej.

Kombination med csDMARDs

Infliximab och golimumab är registrerade för att ges i kombination med metotrexat. Adalimumab och etanercept (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) kan ges som monoterapi, men effekten är bättre i kombinationsterapi med metotrexat både vad avser inflammationsdämpning och destruktionshämning (Måttlig evidensstyrka) (88, 89, 143). Även certolizumab är, baserat på kliniska studier (142), registrerat för monoterapibehandling. Kombination av TNF-hämmare och metotrexat har i flera studier av patienter med tidig, högaktiv RA visat sig vara effektivare än monoterapi med metotrexat (Hög evidensstyrka) (144, 158-160). TNF-hämmarna adalimumab, etanercept, golimumab och infliximab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) har dokumenterad effekt vid detta tillstånd och är registrerade för motsvarande indikation.

TNF-hämmare har använts i kombination med andra DMARDs än metotrexat, inklusive sulfasalazin, leflunomid och azatioprin. Registerstudier visar att långtidseffekt och tolerabilitet är bättre vid dessa kombinationer än vid monoterapi med TNF-hämmare (145) (Låg evidensstyrka). Visst stöd finns för att leflunomid i kombination med TNF-hämmare kan ha likvärdig effekt och tolerabilitet som kombinationen metotrexat och TNF-hämmare (188, 189) (Låg evidensstyrka).

Biosimilarer och switch

- **Biosimilarer** (bsDMARDs) är biologiska DMARDs (bDMARDs) som är alternativ till originalpreparat och som har jämförbar biokemi, farmako- och farmakokinetik, klinisk effekt, immunogenicitet och biverkningsprofil.
- Ordet **switch** används när man byter från ett originalpreparat till dess biosimilar eller vice versa, eller från en biosimilar till en annan som har samma originalpreparat.

Biosimilarna är mycket lika, men inte helt identiska med originalpreparatet. Inom reumatologin finns idag biosimilarer för infliximab, etanercept, adalimumab och rituximab. Eftersom originalpreparat och biosimilarer inte är helt identiska kan switch medföra medicinska risker. SRF har utarbetat en policy avseende bsDMARDs (<http://www.svenskreumatologi.se/>). SRFs ståndpunkt är att medicinsk indikation skall väga tyngst, det vill säga behandlande läkare skall ha möjlighet att använda det läkemedel som medicinskt har störst sannolikhet att fungera effektivt och säkert för varje individ med kronisk reumatisk sjukdom. Vidare betonar SRF att det är av största vikt att följa upp kliniska effekter och säkerhet för bsDMARDs inom ramen för kvalitetsregistret och att möjlighet till distinktion mellan biosimilar och originalpreparatet skall finnas i SRQ. Spårbarhet med batchnummer är en förutsättning för att kunna följa upp eventuella skillnader mellan originalprodukt och biosimilar.

I Appendix 2 finns en sammanställning av de biosimilarer som är godkända av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och som när riktlinjerna skrivs är tillgängliga i Sverige. **Avseende TNF-hämmare** så talar de studier som hittills är utförda på **enkel** switch, dvs switch från originalpreparat till biosimilar vid ett tillfälle för att preparaten har likvärdig effekt, säkerhetsprofil och immunogenicitet (det vill säga utveckling av anti-läkemedelsantikroppar, anti-drug-antibodies (ADA)). Detta trots att de flesta studier inte haft power att egentligen studera effekterna av själva switchen i jämförelse med att stå kvar på originalpreparatet och långtidsuppföljningar saknas. **Multipla** switchar är endast undersökt i ett fåtal randomiserade studier av patienter med psoriasis (190-192), och evidensläget är sammantaget otillräckligt (193, 194).

Avseende rituximab finns en studie där switch från Mabthera till CT-P10 är gjord (195) liksom switch från Mabthera till GP2013 (195). Inga effektdata finns i studien där man switchat till GP2013. Inga studier av multipla switchar har genomförts.

Utöver de industrisponsrade läkemedelsprövningar som är utförda på biosimilarer redovisade i Appendix 2, finns switch-studier, som genomförts i klinisk rutin, varav Nor-switch och DANBIO-studierna beskrivs närmare nedan:

Infliximab

Nor-switch-studien, en randomiserad, dubbelblind 52 veckor lång studie som inkluderade patienter med Mb Crohn, ulcerös kolit, spondylartrit, RA, psoriasisartrit samt psoriasis (196). Alla stod på stabil behandling med original-infliximab > 6 månader och ca 50% fick samtidig immunosuppression. Patienterna randomiserades till fortsatt original-infliximab (n=241) eller CT-P13 (n=240). Tyvärr hade inte studien tillräcklig statistisk styrka för analyser av de enskilda patientgrupperna. Den kliniska effekten, antalet och typ av biverkningar samt immunogeniciteten var likartade mellan de båda grupperna. Vid uppföljning efter 78 v sågs inga inte några signifikanta skillnader mellan grupperna avseende behandlingssvar, antalet och typ av biverkningar samt immunogenicitet.

DANBIO-studien, en öppen studie där patienter med RA (n=403), psoriasisartrit (n=120) eller axial spondylartrit (n=279) som stod på behandling med original-infliximab switchades till CT-P13 (197). Det fanns inte någon kontrollarm med patienter som stod kvar på original-infliximab. I respektive sjukdomsgrupp behandlades 82%/69%/32% av patienterna samtidigt med metotrexat. Andelen patienter som stod kvar på CT-P13 ett år efter switch var 84.1%, vilket jämfördes med en historisk kohort av patienter med etablerad behandling med original-infliximab (86.8%). De som avslutade CT-P13 behandlingen under studien var framförallt RA-patienter med <5 års tidigare behandling med Remicade och som inte var i DAS28 remission vid switch. Inga oväntade säkerhetsdata framkom, och ADA analyserades ej.

Etanercept

- **Studie i DANBIO**, en observationsstudie där patienter (n=2061) med RA (n=1219), psoriasisartrit (n=407) eller axial spondylartrit (n=435) som stod på behandling med original-etanercept a) switchades till SB4 (79%), b) stod kvar på original-etanercept (20%), eller c) switchades till SB4 och sedan åter till original-etanercept (7%). Utfallsmåttet, vilket var om man stod kvar på sitt läkemedel (retention rate) efter 1 år, jämfördes med en historisk kohort av original-etanercept behandlade patienter och var 83% för switchade, 77% för non-switchers och 90% för den historiska kohorten. Säkerhets/biverkansprofilen var likartad mellan grupperna (198). Oavsett behandling så var andelen med retention lägre bland patienter som inte var i remission.
- I Falun har multipla switchar mellan original-etanercept och en av dess biosimilarer studerats och jämförts med en historisk kohort (199). Resultatet var likartat: andel med retention var vid 12 månader jämförbar med DANBIO-studien (ca 80%), men sjönk efter 18 månader till ca 70% utan objektiv försämring.

Det är väl känt att vissa patienter föredrar original-preparatet. Brist på kunskap och avsaknaden av studiedesign för att korrekt studera effekten av icke-medicinsk switch bidrar till svårigheter att dra korrekta slutsatser, vilket kan exemplifieras av den stora variationen avseende graden av avbruten behandling efter switch (0 - 87%) som rapporterades i en systematisk översikt (200).

Noceboeffekten. Effekter av switch kan vara svårbedömd pga noceboeffekten, dvs att patientens negativa förväntningar kan förvärra biverkningar och/eller sjukdomssymptom vilka vara betydande vid switch. I en nyligen publicerad studie uppskattades noceboeffekten vid switch från infliximab till biosimilar till ca 13 % (201).

Tänk på att:

- Om behandling med originalpreparat avbrutits på grund av biverkan eller bristande effekt, rekommenderas *inte* behandling med biosimilarer.

- Switch mellan biosimilarer är *inte* studerat.
- Evidensen för *multipla* switchar är mycket svag, och sådana bör endast utföras inom ramen för strukturerad uppföljning.
- Registrera *alltid* switch i SRQ. På det sättet får svensk reumatologi data från klinisk praxis som kan besvara frågorna kring ev risker med biologiska läkemedel inkluderande originalpreparat, biosimilarer och switch.

Sammantaget är evidensen för både medicinsk och icke-medicinsk switch begränsad för TNF-hämmare och mycket svagt för rituximab. Med utgångspunkt från det vetenskapliga underlaget, aktuell erfarenhet och konsensus kan byte från behandling med originalpreparaten till CT-P13, SB2, samt SB4 övervägas hos patienter som är i stabil remission eller har stabilt låg sjukdomsaktivitet samt är välinformerade om alla relevanta aspekter på behandlingen – under förutsättning att en strukturerad uppföljning sker och beredskap finns för att sätta in annan adekvat behandling om bytet inte faller väl ut.

När det gäller switch från original-TNF-hämmare till PF-06438179/ GP1111, GP2015, SB5 och ABP 501 är evidens och beprövad erfarenheten mindre omfattande.

Vid eventuell switch är det av största vikt att följa upp kliniska effekter och säkerhet för bDMARDs inom ramen för kvalitetsregistret och att möjlighet till distinktion mellan biosimilar och originalpreparatet skall finnas i SRQ.

Immunogenicitet vid behandling med biologiska läkemedel

Behandling med bDMARDs kan ge upphov till immunogenicitet, dvs utveckling av läkemedelsneutraliserande ADA. Förekomst av ADA har visat sig vara associerat med lägre serumkoncentration av TNF-hämmare, sämre effekt och mer biverkningar (202). Olika mekanismer för immunogenicitet diskuteras, och en retrospektiv studie har visat att upprepad analys av ADA samt läkemedelskoncentration kan vara av värde för att tidigt kunna konstatera terapivikt på TNF-blockad (203). Förekomst av ADA ökar också över tid och tycks inte nå en plattåfas (204). Jämförelsen mellan olika studier försvåras av att olika mätmetoder används för att mäta ADA och att tidpunkten för provtagning varierar, vilket har betydelse för resultatet (205-212). I det begränsade material som finns tillgängligt tycks uppkomst och frekvens av ADA hos patienter med RA som behandlas med biosimilarer i stort sett vara likartad, eller åtminstone inte ökad, jämfört med original-läkemedlet (213-216). Om en patient har utvecklat ADA mot original-läkemedlet kommer dessa med allra största sannolikhet att korsreagera mot biosimilaren (217). Erfarenheten från de switchstudier vid RA där man bytt från original-läkemedel till en biosimilar talar för att frekvensen av ADA inte ökar vid byte (196, 213, 214, 216, 218) (se även Appendix 2). Det saknas data om upprepade byten mellan original-läkemedel och biosimilarer leder till ökade immunogenicitet, varför det inte kan rekommenderas. Samtidig behandling med metotrexat tycks minska problem med immunogenicitet (202) och också öka serumnivån av TNF-hämmare, möjligen pga av minskad utveckling av ADA (219). En studie av metotrexat i kombination med adalimumab har visat att en metotrexat-dos på över 22.5 mg/vecka gav signifikant lägre risk för utveckling av ADA jämfört med inget metotrexat eller låg dos; 5-10 mg/vecka (220). Dock var det i denna studie ingen signifikant skillnad i ADA mellan patienter med måttlig dos metotrexat (15-20 mg/v) och låg dos (5-10 mg/v). Patienter som är eller tidigare varit rökare tycks ha ökad risk för att utveckla ADA (204).

Rutinanalyser av läkemedelskoncentrationer och ADA, t ex vid insättning och kontinuerligt under behandlingen, rekommenderas ej, då värdet av detta är otillräckligt undersökt. Immunofarmakologiska analyser bör ske inom ramen för en strukturerad uppföljning. Mätning av läkemedelskoncentration samt nivå av ADA kan vara av värde vid klinisk misstanke om sviktande effekt av TNF-blockad. Låg koncentration av läkemedel tillsammans med hög titer av ADA (enligt pre-definerat tröskelvärde) talar för utveckling av immunogenicitet, och att läkemedlet inte längre har avsedd biologisk effekt. Om läkemedelsnivåerna är höga, men patienten inte har effekt av läkemedlet kan detta tala för att det är rationellt att byta till ett läkemedel med annan verkningsmekanism.

Patienter med otillräcklig effekt eller intolerans för TNF-hämmare

Vid behandling med TNF-hämmare bör man vara uppmärksam på att en del patienter uppnår partiell respons vid 3 månader och definitiv utvärdering kan ibland anstå till 6 månader efter insatt behandling. Randomiserade placebokontrollerade studier har visat att behandling med abatacept (Måttlig evidensstyrka), rituximab (Måttlig evidensstyrka) och tocilizumab (Måttlig evidensstyrka) (146-148) (listade i alfabetisk ordning utan prioritering) har effekt hos patienter med inadekvat respons på TNF-hämmare.

Observationsstudier och klinisk erfarenhet talar för att behandling med en andra TNF-hämmare också kan vara effektiv (Låg evidensstyrka) (152, 153), kanske framför allt hos patienter med sekundär svikt (försämring efter en initial förbättring) på infliximab (Mycket låg evidensstyrka) (221). Detta stöds även av en randomiserad kontrollerad studie som visade att golimumab hade bättre effekt än placebo hos patienter som tidigare behandlats med någon annan TNF-hämmare (154) (Låg till måttlig evidensstyrka), och av utforskningsanalyser i en studie av patienter som, efter att inte uppnått signifikant klinisk förbättring efter 12 veckor i en randomiserad, dubbelblind studie, bytte från initialbehandlingen med adalimumab eller certolizumab till den andra TNF-hämmaren (172).

Det vetenskapliga underlaget för att öka dosen av infliximab eller för att korta ner behandlingsintervallet vid otillräcklig effekt är begränsat (222-226). Det finns även begränsat vetenskapligt stöd för nyttan av nedkortat behandlingsintervall till varje vecka för behandling med adalimumab i monoterapi för patienter med etablerad RA (144, 227). Dosökning av TNF-hämmare eller nedkortat behandlingsintervall rekommenderas därför inte i denna situation.

Visst stöd finns för att effekten av rituximab kan vara bättre än den av byte av TNF-hämmare (228, 229), i synnerhet för seropositiva patienter med bristande effekt av den första TNF-hämmaren (230). En randomiserad öppen studie visade att vid ofullständig effekt av en första TNF-hämmare, där majoriteten av patienterna upplevt sekundär svikt efter i genomsnitt två år, var byte av verkningsmekanism (till abatacept, rituximab eller tocilizumab) mer effektivt i att uppnå EULAR respons jämfört med en andra TNF-hämmare (69% versus 52% efter 24 veckor) (231). Liknande resultat ses i en svensk registerstudie där byte från första TNF-hämmare till rituximab eller tocilizumab gav god EULAR respons efter ett år, vilket inte såg vid byte till annan TNF-hämmare eller abatacept (232). En kanadensisk registerstudie visar på att abatacept som andra biologisk behandling hade signifikant bättre läkemedelsöverlevnad efter nio år jämfört med en andra TNF-hämmare (medelbehandlingstid (SD) för abatacept: 4.80 (0.45) år jämfört med för anti-TNF: 2.82 (0.24) år, $p < 0.001$) (233). **Sammantaget** finns visst vetenskapligt stöd för att rekommendera byte av verkningsmekanism vid otillräcklig effekt av en första TNF-hämmare.

Vid intolerans för någon TNF-hämmare kan man i de flesta fall byta till någon av de övriga (Låg evidensstyrka) (152-154). Registerdata talar för att effekten i detta fall kan vara bättre än vid byte till annan TNF-hämmare efter terapivikt (153).

II. Icke-anti-TNF bDMARDs

Abatacept (ett humant fusionsprotein som modifierar kostimulering vid antigen-presentation och därmed hämmar T-cellsaktivering) registrerades 2007 (med ändrad indikation 2010 samt 2016) ”för behandling av måttlig till svår aktiv RA hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARDs), inklusive metotrexat eller en TNF-hämmare”, och för ”behandling av högaktiv och progressiv sjukdom hos vuxna patienter med reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat”. Abatacept är registrerat för såväl intravenös som subkutan behandling. Enligt registreringstexten kan subkutan behandling föregås av en inledande intravenös bolusdos, men det finns dokumentation om klinisk effekt som är likvärdig med annan biologisk behandling i frånvaro av en sådan bolusdos (96).

Abataceptbehandling i förhållande till andra bDMARDs

Man har särskilt visat att abatacept inte får kombineras med andra biologiska preparat eftersom risken för allvarliga biverkningar, främst infektioner, då visats vara ökad (234). Kunskap om behandling med abatacept efter rituximab-behandling är begränsad (235). Visst stöd finns för att behandling med annat biologiskt preparat kan starta innan B-cellsnivåerna normaliserats utan ökad risk för allvarlig infektion (236) (Mycket låg evidensstyrka).

Abataceptbehandling - Jämförelser med andra bDMARDs

Direkta jämförelser mellan olika biologiska läkemedel avseende effekt är ovanliga, men det finns undantag: I en randomiserad studie av patienter med inadekvat respons på metotrexat, men ingen tidigare biologisk behandling, var effekten av både abatacept och infliximab bättre än placebo (237). Studien var inte primärt upplagd för att jämföra abatacept och infliximab, men efter 12 månaders uppföljning var förbättringen i sjukdomsaktivitet signifikant större i abatacept-gruppen än i den grupp som behandlades med infliximab.

I en direkt jämförande randomiserad kontrollerad studie av abatacept som subkutan injektion och adalimumab, båda i kombination med metotrexat, fann man ingen skillnad i klinisk effekt eller effekt på progress av ledsador på röntgen efter ett års uppföljning (Låg evidensstyrka) (96). Det fanns inga betydande skillnader i tid till effekt eller förekomst av allvarliga biverkningar mellan preparaten (96). Vid tvåårsuppföljning i studien var det alljämt ingen skillnad i klinisk eller radiografisk effekt, men färre patienter i abatacept-gruppen avbröt behandlingen på grund av biverkningar (128).

Rituximab (en kimär monoklonal antikropp mot CD20 antigen på B-celler) är sedan 2006 registrerat för behandling ”i kombination med metotrexat av vuxna patienter med svår aktiv RA som har haft ett otillräckligt svar eller är intoleranta mot andra sjukdoms-modifierande antireumatiska läkemedel inklusive behandling med en eller flera TNF-hämmare” (238). Det finns långvarig erfarenhet av rituximab från behandling av B-cellslymfom.

Det finns också en jämförande studie där rituximab använts som första bDMARD (dvs utanför registrerad indikation) för RA. I denna öppna, randomiserade studie med non-inferiority design jämfördes TNF-hämmare (adalimumab eller etanercept) och rituximab som första bDMARD till RA patienter med otillräcklig effekt av csDMARDs. Rituximab gavs som startdos 1000 mg x II samt efter 26 veckor vid persisterande sjukdomsaktivitet. Inga skillnader i kliniskt utfall sågs mellan grupperna efter 1 år (239).

Biosimilarer till rituximab

Data baserade på en dubbelblind klinisk prövning av patienter med RA och otillräcklig effekt av metotrexat, med non-inferiority analys gentemot originalpreparatet, indikerar likvärdiga resultat för biosimilaren GP2013 (Rixathon™) och original-rituximab. Även biosimilaren CT-P10 (Ritemvia™) är registrerad i Sverige. Den saknar dock indikationen RA i registreringstexten, men studier utförda på patienter med RA visar likvärdiga resultat som för original-rituximab. För ytterligare information och referenser, se Appendix 2.

Dosering av rituximab

Flera studier har försökt fastställa optimal dosering med rituximab. Dosen 2x500 mg har studerats som alternativ till den rekommenderade 2x1000 mg hos patienter som tidigare behandlats med DMARD eller TNF-hämmare (240-243). För några kliniska effektmått, men inte för andra, utfaller dosen 2x1000 mg signifikant bättre i en av de relevanta studierna (240), men inte i den andra (241), men numeriskt uppnår fler patienter god respons med 2x1000 mg än med 2x500 mg i bägge studierna. Utanför registrerad indikation har bionäva RA patienter som sviktat på metotrexat uppvisat likartad klinisk effekt av rituximab i doserna 2x1000 mg och 2x500 mg vid uppföljning efter 6- 12 månader (244, 245).

När det gäller destruktionsutveckling finns det dock indikationer på att rituximab, i kombination med metotrexat, i dosen 2x1000 mg på kort sikt (upp till ett år) hindrar röntgenprogress bättre än dosen

2x500 mg, baserat på en studie av en population med tidig, aktiv RA utan tidigare metotrexat behandling (246). Hos tidigare TNF-hämmarbehandlade patienter som svarat på en första behandling med rituximab 2x1000 mg kan återbehandling med dosen 1x1000 mg ge likartad klinisk respons som 2x1000 mg. Röntgenologiska data saknas (247).

Intervall mellan rituximab-behandlingar

Tiden för kvarstående terapi effekt varierar mellan olika patienter. I FASS texten anges att behovet av ny behandlingsomgång bör utvärderas efter 24 veckor och att behandling upprepas vid detta tillfälle om patienten svarat på behandlingen men har kvarstående sjukdomsaktivitet. I annat fall följs patienten och återbehandling ges vid tecken på återkommande sjukdomsaktivitet. För patienter som inte svarat på behandlingen inom 24 veckor ska i första hand alternativ behandling övervägas. Visst stöd finns för att seropositiva patienter som inte svarat på en första behandlingsomgång kan få effekt av en andra kur, troligen på grund av en mer komplett B-cellsdepletion (240, 244, 248).

Tillgängliga resultat tyder på att fast återbehandling vid 24 veckor kan medföra bättre sjukdomskontroll än symptomstyrd återbehandling (240, 241, 249). Inga uppgifter finns om utfallet av andra (t.ex individualiserade) fasta intervall mellan återbehandlingarna. Observationsdata tyder på att symptomstyrd återbehandling leder till att rituximabinfusioner efter hand kan ges med längre intervall (250).

Sammanfattningsvis så kan en rimlig strategi vara initialbehandling med rituximab 2x1000 mg var 6:e månad till remission eller önskat behandlingsmål och därefter kan en mer individualiserad regim avseende dos och doseringsintervall övervägas, varvid man bör sträva efter lägsta effektiva dos vid långtidsbehandling.

Kombinationsbehandling vid rituximab

Dokumentation om kombinationsbehandling med annat DMARD än metotrexat är begränsad. Stöd finns för att leflunomid fungerar i denna situation (251).

Visst stöd finns för att behandling med annat biologiskt preparat kan starta innan B- cellsnivåerna normaliserats utan ökad risk för allvarlig infektion (236) (Mycket låg evidensstyrka).

IL-6 hämning (tocilizumab och sarilumab)

Två IL-6 hämmande preparat finns nu registrerade av EMA, tocilizumab och sarilumab. Tocilizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som binder till IL-6 receptorn, och mest välstuderat av de båda IL-6 hämmarna. Tocilizumab registrerades 2009 för intravenös behandling och 2014 även för subkutan administrering (dosering en gång/vecka). Tocilizumab är indicerat för ”behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare” och för ”behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare”. Klinisk effekt och säkerhet har visat sig vara jämförbara mellan den intravenösa och den subkutana behandlingen hos patienter med samtidig behandling med metotrexat (252).

Sarilumab är en human monoklonal antikropp mot IL-6 receptorn, som under 2017 godkänts för ”behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs)”. Sarilumab har längre halveringstid än tocilizumab och ges subkutan varannan vecka. Flera studier har påvisat god effekt hos såväl metotrexat-nonresponders som anti-TNF-nonresponders (97, 149, 253, 254), biverkningsprofilen har visat sig vara jämförbar med tocilizumab (97) och långtidsuppföljning har inte indikerat nya biverkningssignaler (255).

Monoterapi och kombinationsbehandling – tocilizumab/sarilumab

Tocilizumab kan enligt registreringstexten ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig, och rekommenderas i denna situation som ett alternativ för patienter som debuterar med hög sjukdomsaktivitet eller medelhög sjukdomsaktivitet med ogynnsamma prognostiska faktorer (165, 166). På kort sikt förefaller effekten vara likartad för flertalet kliniska utfallsmått för tocilizumab i monoterapi jämfört med i kombination med metotrexat (256, 257), vilket även är visat i ett par observationsstudier (258, 259) och i en systematisk översikt (140). En studie från 2016 har dock visat snabbare inflammationsdämpning och bättre prevention av leddestruktion med tocilizumab i kombination med metotrexat jämfört med tocilizumab i monoterapi (260). I en observationsstudie som innefattade data från 8 olika nationella register var det färre som kvarstod under lång tid på behandling med tocilizumab i monoterapi jämfört med tocilizumabbehandling i kombination med något csDMARD(261).

Sarilumab är mindre studerat än tocilizumab, men i en jämförande studie hade monoterapi med sarilumab bättre klinisk effekt än adalimumab (135). Liksom tocilizumab är sarilumab registrerat för monoterapi vid intolerans mot metotrexat. Till skillnad mot tocilizumab är sarilumab ej registrerat för behandling av DMARD-naiva patienter.

Särskilda aspekter på IL-6 hämning

Långtidserfarenheten av behandling med tocilizumab är mer begränsad än för TNF-hämmare. En prospektiv observationell multicenter studie jämförde utfallet efter ett års behandling med TNF-hämmare eller tocilizumab hos patienter med otillräcklig effekt av csDMARDs (262). Patienterna som behandlades med tocilizumab med eller utan metotrexat hade kortare sjukdomsduration och högre sjukdomsaktivitet, jämfört med patienter behandlade med TNF-hämmare med eller utan metotrexat. En större förbättring i flertalet kliniska utfallsmått observerades i tocilizumabgruppen (262). I en europeisk registerstudie sågs ingen skillnad i effekt mellan tocilizumab eller TNF-hämmare, vare sig i monoterapi eller i kombination med metotrexat (263).

Det finns begränsad erfarenhet av behandling med tocilizumab efter behandling med abatacept eller rituximab. En utforskningsstudie av ett begränsat antal patienter med aktiv sjukdom trots kvarstående B-cellsdepletering i blodet ett år efter rituximab-behandling visade dock en signifikant klinisk förbättring efter behandling med tocilizumab, men inte med abatacept (264). Det finns inga publicerade data angående behandling med sarilumab efter behandling med abatacept eller rituximab.

Det saknas kunskap om kombinationsbehandling med tocilizumab eller sarilumab och andra biologiska läkemedel.

Genom tocilizumabs förmåga att hämma IL-6 medierad aktivering reduceras snabbt och effektivt akuta fasreaktanter av behandlingen. Remission, definierat som DAS28 < 2.6, uppnås av relativt fler patienter jämfört med andelen av patienter som uppnår remission vid mätning av sjukdomsaktivitetsmått där akuta fasreaktanter har mindre (SDAI) eller ingen betydelse (CDAI). Vid jämförelse av påverkan på sjukdomsaktiviteten mellan olika biologiska läkemedel där inte alla har lika uttalad effekt på akuta fasreaktanter får man ha detta i åtanke (265). Dessa aspekter är tillämpliga även för det senare introducerade sarilumab.

Anakinra är en interleukin-1 receptorantagonist, och är registrerad 2002 för ”användning i kombination med metotrexat för behandling av symtom hos patienter med reumatoid artrit som svarat otillräckligt på behandling med enbart metotrexat”. Kliniska studier har dokumenterat inflammationsdämpande och destruktionshämmande effekter (Måttlig till Hög evidensstyrka) (266). Indirekta jämförelser talar för att sannolikheten för klinisk respons hos patienter med otillräcklig effekt av metotrexat är lägre vid behandling med anakinra och metotrexat än vid behandling med TNF-hämmare och metotrexat (Låg evidensstyrka) (89). Anakinra kan vara ett alternativ när andra biologiska läkemedel inte har avsedd effekt, inte tolereras eller är kontraindicerade, men det saknas studier med preparatet inriktade på denna patientpopulation, varför andra, bättre dokumenterade strategier rekommenderas i första hand (se ovan).

III. tsDMARDs

Baricitinib och **tofacitinib** är tsDMARDs för oralt bruk av klassen januskinas (JAK)-hämmare, som blev tillgängliga i Sverige under 2017. Baricitinib hämmar huvudsakligen JAK1 och JAK2, medan tofacitinib har sin huvudsakliga effekt på JAK1 och JAK3.

Baricitinib är indicerat för ”behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs).” Baricitinib kan enligt registreringstexten ”användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat”.

Registreringstexten anger att tofacitinib ”i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.” Tofacitinib kan enligt registreringstexten ges ”som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig”. Enligt beslut av Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket 2020-02-20 subventioneras JAK-hämmarna baricitinib och tofacitinib endast när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Effekten av JAK-hämmare finns dokumenterad såväl hos patienter med aktiv sjukdom trots tidigare behandling med bDMARDs (150, 151) som hos bDMARD-naiva patienter med otillräcklig effekt av csDMARDs (98-102). Det finns mycket begränsad dokumentation i kliniska prövningar av behandling av patienter som behandlats med andra bDMARDs än TNF-hämmare (151).

Evidens finns även för effekt av tofacitinib i monoterapi hos patienter med otillräcklig effekt eller intolerans för ≥ 1 csDMARD eller bDMARD (i majoriteten av fallen metotrexat) (136, 137). En systematisk översikt (140) visar att både tofacitinib och baricitinib i monoterapi är effektivare än metotrexat, men samtidigt att kombinationsterapi med metotrexat ger bättre klinisk effekt än monoterapi och bör eftersträvas.

Dokumentation avseende effekt av behandling med JAK-hämmare finns även för tofacitinib (138) och för baricitinib (139) hos patienter med ingen eller begränsad tidigare DMARD-behandling. Det saknas direkta jämförelser mellan JAK-hämmarna, och även jämförande observationsstudier. I valet mellan preparaten bör tillgänglig lokal erfarenhet samt aktuell kostnadsbild vägas in.

Upadacitinib, en annan JAK-hämmare med huvudsaklig verkan på JAK-1, är nyligen godkänd av läkemedelsmyndigheten i Europeiska Unionen för behandling av RA och förväntas bli tillgänglig i Sverige i början av 2020.

bDMARDs, tsDMARDs och destruktionshämmning

Kliniska studier visar att TNF-hämmare bromsar utveckling av leddestruktion, särskilt om TNF-hämmaren kombineras med metotrexat (Hög evidensstyrka) (87-89, 143). Även för abatacept, rituximab, tocilizumab och sarilumab finns data som visar en destruktionshämmande effekt (Måttlig evidensstyrka) (134, 254, 267-270). För rituximab har påvisats destruktionshämmande effekt hos patienter med tidigare inadekvat respons på TNF-hämmare (268), medan data som visar destruktionshämmande effekt av abatacept, tocilizumab och sarilumab kommer från studier av bDMARD-naiva patienter (128, 134, 254, 267, 269).

Det finns också data som visar att biologiska läkemedel i kombination med metotrexat kan minska röntgendestruktion även hos patienter som är fortsatt inflammatoriskt aktiva. Denna dissociation mellan klinisk effekt och effekt på röntgendestruktion har undersökts och påvisats för infliximab (271), etanercept (272), adalimumab (273), tocilizumab (274) och rituximab (275) i uppföljning upp till 1 år, för rituximab (275) och adalimumab (273) hos patienter med tidig RA och för övriga hos patienter med etablerad RA (271, 272, 274).

I en metaanalys av röntgenprogress i kliniska prövningar omfattande olika csDMARDs, steroider och bDMARDs rapporterades mindre röntgenprogress hos patienter behandlade med csDMARD

kombinationer, csDMARD i kombination med kortison eller csDMARD i kombination med bDMARD jämfört med behandling med ett csDMARD preparat (276). Resultaten visar att en mer omfattande behandling överlag leder till mindre röntgenprogress, men säkra slutsatser om jämförelser mellan olika preparat och kombinationer kan inte dras med tanke på den betydande heterogeniteten mellan olika studier.

Det finns även studier som visar att JAK-hämmare bromsar leddestruktion jämfört med behandling med csDMARDs hos patienter med aktiv sjukdom. (138, 277). Detta är visat hos patienter med ingen eller begränsad tidigare behandling med csDMARDs för såväl tofacitinib (138) som baricitinib (278), och för baricitinib även hos patienter med otillräcklig effekt av tidigare csDMARD behandling (277, 278).

Effekt på vävnadsskada utgör ett viktigt underlag för beslut om terapi, men kan inte ensamt styra det kliniska ställningstagandet beträffande insättning av preparat eller fortsatt behandling.

Serologiska prediktorer för behandlingsutfall för olika bDMARDs

Effekten av rituximab är bäst dokumenterad hos RF- positiva RA patienter (279). Data tyder på att effekten av rituximab på gruppnivå är bättre hos RF och/eller anti-CCP antikroppspositiva RA patienter än hos antikroppsnegativa, med liknande mönster för abatacept (Tabell 2). En metaanalys som innefattade både randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar och observationsstudier visade ett tydligare samband mellan RF-positivitet och klinisk respons vid behandling med rituximab än vid abatacept (280).

Motsvarande mönster har inte observerats vid behandling med tocilizumab eller TNF-hämmare (Tabell 3).

Tabell 3. Serologiska prediktorer för behandlingsutfall för olika bDMARDs.

Preparat/preparatgrupp	Prediktion	Underlag
Rituximab	Bättre effekt hos RF och/eller anti-CCP positiva patienter än hos seronegativa	RCT (241) Metaanalys av RCTs och observationsstudier (280)
Abatacept	Något bättre effekt hos patienter som är positiva för anti-CCP jämfört med antikroppsnegativa	RCT (281) Registerbaserad observationsstudie (282) Icke-interventionell kohortstudie (283) Observationsstudie baserad på 9 nationella register (284)*
Tocilizumab	Motstridiga data angående betydelsen av RF Ingen säker skillnad i andel med klinisk remission mellan RF och/eller anti-CCP positiva patienter och seronegativa	Metaanalys av RCTs och observationsstudier (280) Kohortstudie (N=126) (285)
TNF-hämmare	Ingen säker skillnad i effekt mellan RF och/eller anti-CCP positiva patienter och seronegativa	Metaanalys av RCTs och observationsstudier (286)
JAK-hämmare - tofacitinib	Något högre andel med klinisk respons hos anti-CCP och RF-positiva jämfört med seronegativa	Metaanalys av RCTs (287)

*Även lägre risk att avsluta abatacept och högre sannolikhet för klinisk förbättring hos RF positiva jämfört med RF negativa.

Sammanfattning: prediktorer för behandlingsutfall för olika bDMARDs

Effekten av rituximab på gruppnivå är bättre hos RF och/eller anti-CCP antikroppspositiva RA patienter än hos antikroppsnegativa. Effekten av abatacept är något större på gruppnivå hos RF och/eller anti-CCP antikroppspositiva patienter jämfört med anti-CCP antikropps-negativa patienter. För TNF-hämmare och tocilizumab har man inte sett något samband mellan anti-CCP eller RF och effekt.

Utifrån nuvarande kunskapsläge om samband mellan antikroppspositivitet och behandlingsrespons, kan val av bDMARDs dock inte enbart styras av serologiska fynd.

Nedtrappning eller avslutning av behandling med TNF-hämmare, andra bDMARDs och tsDMARDs

Data om utsättning/nedtrappning av TNF-hämmare

Mycket talar för att vissa patienter som svarat väl på behandling med TNF-hämmare kan avsluta behandlingen eller minska dosen med bibehållen god effekt (288-290). Detta gäller speciellt om behandlingen inletts tidigt i sjukdomsförloppet och haft god och stabil effekt som kvarstått i flera månader innan preparaten utsatts (Låg evidensstyrka) (163, 291-295).

I en studie av induktionsbehandling med adalimumab i kombination med metotrexat hos patienter med tidig RA var den kliniska effekten större än för placebo med metotrexat efter 24 veckor, men efter utsättning av adalimumab hos samtliga patienter fanns inga skillnader i kliniskt utfall efter 48 veckor (296). Däremot var det skillnad i progress av leddestruktion på röntgen till induktionsbehandlingens fördel (296).

Data från större, placebokontrollerade studier talar dock för att en majoritet av patienter med tidig, svår RA som svarat på initial kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat kan bibehålla låg sjukdomsaktivitet efter utsättning av adalimumab (164, 297). Det finns motsvarande data om bibehållen förbättring hos flertalet patienter med tidig, metotrexat-och bDMARD-naiv RA med måttlig till hög sjukdomsaktivitet som erhållit induktionsbehandling till stabil remission med metotrexat och etanercept och sedan halverat etanerceptdosen (298). Det finns också stöd för att patienter med måttlig sjukdomsaktivitet som förbättrats av tillägg av etanercept till metotrexat kan behålla denna förbättring efter att etanerceptdosen halverats (299). Dock sågs en större röntgenprogress hos de med reducerad dos av etanercept ett år efter nedtrappningen (300). Motsvarande stöd för dosreduktion finns från studier av patienter behandlade med metotrexat i kombination med certolizumab, där ingen klinisk relevant skillnad sågs mellan bibehållen respektive halverad dos certolizumab (301). Hos patienter där en aggressiv initial behandling med certolizumab användes kunde låg sjukdomsaktivitet bibehållas hos flertalet även efter utsättning av certolizumab (302).

Data från randomiserade, kontrollerade studier av utsättningsförsök av adalimumab (303) eller etanercept (304) hos patienter med etablerad RA från Sverige i stabil remission respektive från olika skandinaviska länder med stabilt låg sjukdomsaktivitet talar för att flertalet sådana patienter försämras vid försök att avsluta TNF-hämmarbehandlingen helt och fortsätta med enbart metotrexat. Liknande resultat finns från studier i Frankrike (305). Däremot kan låg sjukdomsaktivitet bibehållas hos en större andel av patienterna vid fortsatt behandling med halverad etanerceptdos (304). Det finns även observationsdata som tyder på att dosen av infliximab kan reduceras i motsvarande situation, även om endast ett fåtal patienter kan sluta helt med infliximab (306). Även hos patienter med etablerad RA och stabilt låg sjukdomsaktivitet under behandling med etanercept eller adalimumab, kunde 2/3 av patienter förlänga dosintervallen eller sätta ut TNF-hämmaren (307). Liknande data finns från en studie av patienter med etablerad RA behandlade med någon av de tillgängliga bDMARDs (i majoriteten av fallen med TNF-hämmare), där nedtrappning utan försämring lyckades för 2/3 av patienterna. Endast ett fåtal av dessa kunde dock helt avsluta sin behandling (308).

Data om utsättning/nedtrappning av andra bDMARDs

Enstaka randomiserade, kontrollerade studier rapporterar utsättningsförsök för andra bDMARDs. I en studie av patienter med aktiv etablerad RA, som uppnått remission efter tillägg av tocilizumab till metotrexat, fick de flesta patienter uppblussande sjukdomsaktivitet efter utsättning av tocilizumab,

men svarade bra på återinsättning (309). I en liten studie av patienter med RA (n=25) behandlade med tocilizumab med/utan metotrexat fann man att en utglesning av intrevanösa infusioner med tocilizumab till var sjätte vecka kunde ske med bibehållen remission i de flesta fall (310).

I en annan studie av patienter med tidig RA, som behandlades med abatacept + metotrexat vs metotrexat vs abatacept, sattes all RA-behandling ut efter uppnådd remission. En liten andel bibehöll remission efter utsättningen - de flesta av dessa ur gruppen som behandlats med både abatacept och metotrexat (168). I en icke-blindad observationsstudie av patienter med metotrexatbehandlad etablerad RA i Japan sattes abatacept ut vid lågaktiv sjukdom efter > 2 års behandling. Efter 52 veckor kvarstod knappt 2/3 utan biologisk behandling. Jämfört med en kontrollgrupp som fortsatt behandlingen hade utsättningsgruppen signifikant högre DAS28-CRP, men ingen signifikant skillnad i HAQ, radiologisk progression eller andel patienter i radiologisk remission (311).

I en randomiserad dubbelblind studie jämfördes halverad abataceptdos med oförändrad dos efter uppnådd remission.(312) Patienterna rekryterades från en studie (313) i vilken patienter med tidig, MTX-naiv RA med ogynnsam prognos behandlades med metotrexat+/- abatacept i ett år, varefter alla fick kombinationsbehandling med metotrexat+abatacept i ett år. Man såg ingen skillnad i risk för försämring mellan oförändrad eller halverad abataceptdos under den 1 år långa uppföljningstiden (312). Hos patienter med RA där låg sjukdomsaktivitet uppnåddes efter minst 6 månaders behandling med abatacept eller tocilizumab jämfördes bibehållen dos med successiv dosreduktion med mål att helt sätta ut preparatet(314). Under uppföljningstiden ökade sjukdomsaktiviteten signifikant mer i dosreduktionsgrupperna, men inga skadliga effekter sågs.

Data om utsättning/nedtrappning av tsDMARD

Endast ett mycket litet antal studier rapporterar utsättningsförsök för tsDMARDs. En långtidsuppföljning avseende baricitinib, där patienter med etablerad RA som ingått i tidigare Fas 3-studier med baricitinib(101, 102, 139, 151), och uppnått låg eller ingen sjukdomsaktivitet, randomiserades till att fortsatt 4 mg/dag eller halverad dos på 2 mg/dag (315). Patienter som fick kvarstå på den högre dosen hade i högre grad bibehållen låg sjukdomsaktivitet (80% för 4 mg vs 67% för 2 mg) eller remission (40% för 4 mg vs 33% för 2 mg). För flertalet patienter gav en återgång till den högre dosen ånyo gott svar på behandlingen.

Avseende tofacitinib finns en studie inkluderande patienter med låg sjukdomsaktivitet där tofacitinibdosen halverades eller preparatet utsattes helt (316). Under uppföljningstiden fick fler skov i de bägge dosreduktionsgrupperna jämfört med gruppen med bibehållen dos (incidenskvot per personår, med 95 % konfidensintervall: 0.73 (0.43-1.22) efter utsättning, 0.44 (0.25-0.77) efter dosreduktion, och 0.04 (0.01-0.27) vid fortsatt behandling). Studien visar lägre risk för skov vid dosreduktion än vid direkt utsättning, men att återinsättning ofta ger remission igen.

Tid med lågaktiv sjukdom/remission i studier av utsättning/nedtrappning av bDMARDs

Den tid som patienter varit kliniskt lågaktiva/i remission före utsättning/dosminskning har varierat mellan olika studier, se tabell i Appendix 3.

Sammanfattning: utsättning/nedtrappning av DMARDs

Nedtrappning av bDMARDs/tsDMARDs kan övervägas hos patienter med ett bestående terapivar, framför allt hos patienter med tidig RA som uppnått remission, förutsatt att en noggrann uppföljning görs och beredskap finns för återinsättning av preparatet (Låg evidensstyrka). Viss evidens finns för att risken för ökad sjukdomsaktivitet är högre när preparatet utsätts helt än vid nedtrappning, inklusive utglesning. Att återinsätta det utsatta preparatet ter sig säkert och effektivt. Den mest omfattande evidensen finns här för dosminskning eller utsättning av TNF-hämmare. Ingen säker tidsperiod kan

dock anges där patienten ska ha varit i remission eller haft låg sjukdomsaktivitet, men i de studier som är gjorda har patienterna haft stabil sjukdom i 3-12 månader.

Säkerhetsaspekter på behandling med bDMARDs

De kontraindikationer som gäller för preparaten skall givetvis beaktas. Dessa innefattar för samtliga biologiska medel (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab och sarilumab) överkänslighet mot ingående substanser och aktiva, allvarliga infektioner. För TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab, golimumab och infliximab utgör måttlig-svår hjärtsvikt (NYHA grad III-IV) kontraindikation, medan försiktighet rekommenderas för etanercept i dessa fall. Svår hjärtsvikt (NYHA grad IV) är kontraindikation för rituximab, och för anakinra är svårt nedsatt njurfunktion och neutropeni (antal neutrofila granulocyter $< 1,5 \times 10^9/l$) kontraindikationer.

Försiktighet vid behandling med TNF-hämmare rekommenderas även vid demyeliniserande nervsjukdom och överlappssyndrom med drag av systemisk lupus erythematosus. För ytterligare information om kontraindikationer och rekommenderad försiktighet hänvisas till respektive preparatmonografi.

Uppföljning i register av patienter med RA som erhåller bDMARDs är av stor betydelse för utvärdering av såväl dessa komorbiditeter som ovanliga biverkningar och för långtidsuppföljningar av t.ex. malignitetsrisker.

För särskilda aspekter på behandling inför och under graviditet och i samband med amning, se separata riktlinjer från SRF.

Infektioner

Då behandling med TNF-hämmare är associerad med en ökad risk för aktivering av latent tuberkulos bör patienten utvärderas på ett strukturerat sätt avseende tuberkulosexposition inför start av behandling med bDMARD, och vaksamhet avseende ny tuberkulosexposition under pågående behandling rekommenderas (se SRFs separata rekommendationer).

Det finns rapporter om patienter med hepatit B som försämrats och i vissa fall utvecklat fulminant leversvikt under behandling med TNF-hämmare, och även under behandling med rituximab (särskilt mot lymfom), varför screening i syfte att upptäcka kronisk aktiv hepatit B rekommenderas före behandlingsstart med bDMARD (se SRFs separata rekommendationer).

En metaanalys visade ökad risk för allvarliga infektioner hos patienter som behandlats med TNF-hämmare i kliniska prövningar (317), och detsamma konstaterades i en omfattande genomgång av observationella studier (318). Observationsstudier indikerar dock inte att riskökningen kvarstår under längre tid (319).

I samband med rituximab-behandling har låga IgG-nivåer före behandlingsstart (320) eller under pågående behandling (321) kopplats till ökad risk för allvarlig infektion, varför mätning av IgG före initierande av rituximab rekommenderas. Vidare har sjunkande nivåer av IgG och IgM observerats under behandling, varför monitorering av Ig-nivåer inför upprepad rituximab-behandling kan övervägas och skärpt uppmärksamhet rekommenderas särskilt vid initialt låga Ig-nivåer eller vid samtidig hög infektionskänslighet (322).

Så kallad "late-onset neutropenia" (neutrofiler $< 1.5 \times 10^9 /l$ mer än 4 veckor efter infusion) finns rapporterat i samband med rituximabbehandling vid bland annat RA, men förefaller inte vara ett större säkerhetsproblem. Tillståndet har hittills inte rapporterats kopplat till ökad infektionsförekomst och andelen som återfår neutropeni vid återbehandling med rituximab har varit låg (323).

Malignitet

Metaanalyser av kliniska prövningar (324) och observationsstudier (325), och en färsk sammanställning av observationsstudier (318) tyder inte på någon ökad risk för malignitet överlag hos RA patienter som behandlats med TNF-hämmare. Däremot kan man i nuläget inte helt utesluta mycket små riskökningar för non-melanoma skin cancer (326), melanom (327, 328) och cervixcancer (329). Råd angående solvanor, solskydd och kontroll av hudförändringar samt följsamhet till screeningprogram för cervixcancer är därför relevant för denna patientgrupp. Dokumentationen gällande malignitetsrisker är mest omfattande för TNF-hämmare, men tillgängliga data från meta-analys av kliniska prövningar (330) samt från en nationell svensk registerstudie (331) talar inte för någon ökad risk för malignitet överlag för övriga bDMARDs som används vid RA.

Underlaget för att ge rekommendationer om bDMARD behandling hos patienter med tidigare diagnostiserad malignitet är begränsat. Situationen är komplex då immunsystemets komponenter kan ha omväxlande pro- och antitumöreffekter i olika stadier av malignitets- och metastasutveckling. Observationella studier av RA patienter som startat TNF-hämmarbehandling efter malignitet har inte visat någon säker ökning av recidivförekomst jämfört med RA patienter utan bDMARD behandling, dvs hittillsvarande selektion av patienter till terapi efter malignitet förefaller inte medföra ökad recidivrisk (332-335). Patienter med aktuell eller tidigare malignitet har exkluderats ur kliniska prövningar av bDMARDs.

Sammanfattningsvis rekommenderas tills vidare försiktighet och individuell bedömning där man får väga in tid sedan cancerdiagnos, genomförd behandling och resultat, risk för återfall och behovet av RA-behandling. Utöver rituximab till patienter med tidigare B-cells malignitet (i samråd med onkolog) finns inte underlag för att rekommendera något specifikt bDMARD i denna situation.

Säkerhetsaspekter på behandling med JAK-hämmare

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har i november 2020 publicerat en rekommendation om att tofacitinib skall användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för venös tromboembolisk sjukdom (VTE). Detta baseras på en ännu inte publicerad säkerhetsstudie på RA-patienter över 50 år med minst en kardiovaskulär riskfaktor, där tofacitinib förknippades med ökad risk för VTE jämfört med patienter behandlade med anti-TNF (336). I nämnda studie fann man också ökad risk för allvarliga infektioner vid behandling med tofacitinib i åldersgruppen >65 år. Därför rekommenderar EMA nu att tofacitinib används i den åldersgruppen enbart ”när det inte finns alternativa behandlingar”. Baricitinib har redan i FASS-texten en uppmaning om försiktighet hos patienter med riskfaktorer för VTE utöver RA (hög ålder, tidigare VTE, ärftlig koagulationsstörning, malignitet, immobilisering). Eftersom det ännu är osäkert om den ökade infektionsrisken vid tofacitinib hos äldre är en klasseffekt, tillråds tills vidare försiktighet även med baricitinib till denna patientkategori. En sammanställning av tillgängliga RCTs indikerar inte någon skillnad i risk för VTE beroende på dos av baricitinib (337). En stor registerbaserad studie, genomförd i USA, påvisade inte någon signifikant ökad incidens för VTE med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (338). Mer data behövs för att klarlägga riskerna för VTE i samband med JAK-hämning, liksom infektionsrisker i det äldre patientklientelet.

Graviditet och överkänslighet mot ingående substanser utgör kontraindikationer för de båda godkända JAK-hämmarna baricitinib och tofacitinib. För tofacitinib är även allvarlig infektion och grav leversvikt kontraindikationer. Kunskapsläget kring säkerhetsaspekter är sämre avseende JAK-hämmare jämfört med flertalet bDMARDs, i synnerhet avseende dokumentation utanför kliniska prövningar. Uppföljning och biverkningsrapportering inom ramen för register är därför av största värde.

Laboratoriemässiga avvikelser associerade med både baricitinib och tofacitinib är minskning av neutrofila granulocyter, lymfocyter och hemoglobin, samt ökning av transaminaser, lipider och kreatinin. Dessa är dock inte frekventa skäl till avbruten behandling (151, 339, 340).

Incidensen för allvarliga infektioner i kliniska prövningar och öppna förlängningsstudier av tofacitinib och baricitinib har varit jämförbar med motsvarande data för övriga bDMARDs (339, 341-343). Några tydliga skillnader gentemot bDMARDs avseende infektionstyper har hittills inte framkommit, med undantag för Herpes Zoster. I en registerstudie från USA var risken för Herpes Zoster dubblerad vid behandling med tofacitinib (till 3,87/100 patientår) jämfört med övriga bDMARDs (344). Tillgängligt vaccin mot Herpes Zoster (Zostavax[®]) är levande försvagat, och i nuläget avråder man i allmänhet immunsupprimerade patienter från vaccination med detta. Ett nytt, icke-levande vaccin med påvisat god effekt mot Herpes Zoster är registrerat men ännu inte tillgängligt i Sverige.

Hög ålder, samtidig peroral kortikosteroid och asiatiskt ursprung tycks vara kopplat till ökad risk för Herpes Zoster vid behandling med tofacitinib (345).

Malignitetsriskerna vid behandling med JAK-hämmare är ofullständigt kända och data begränsas till kliniska prövningar och öppna förlängningar av dessa. Det har där inte framkommit några påtagliga skillnader gentemot bDMARDs (342, 346) men studier med längre uppföljningstider och mindre selekterade patientmaterial är nödvändiga.

Kortisonbehandling vid tidig RA

I tillägg till DMARD rekommenderas Prednisolon i dosen 5-7.5 mg/dag (lågdos), om inte särskilda skäl talar emot, till patienter med tidig RA och medelhög till hög sjukdomsaktivitet (Måttlig till låg evidensstyrka) (347-350). Snabb inflammations-dämpning uppnås ofta (Låg evidensstyrka) (348) och evidens för destruktionshämning finns i studier löpande över två år (Hög evidensstyrka) (349, 351, 352).

Kortisonbehandling under lång tid är behäftat med kända risker för toxicitet, vilket bör beaktas vid initiering av behandling. Nyligen publicerade data konfirmerar tidigare studier som talar för att patienter med långvarig kortisonbehandling har en tydligt ökad risk för att utveckla diabetes mellitus (353) och andra studier indikerar riskökning för cerebrovaskulär sjukdom (354). En litteraturgenomgång publicerad 2016 konstaterade att prednisolondoser upp till 5 mg per dag vid tidig RA var associerade med låg total toxicitet, och doser över 10 mg med hög toxicitet, medan risken med doser mellan 5 och 10 mg är relaterad till förekomst av samtidiga riskfaktorer för bl a osteoporos, infektioner och hjärt-kärlsjukdom(355). En annan systematisk översikt visade inte heller övertygande signal för toxicitet vid prednisolondoser under 10 mg dagligen (356). En översikt från 2018 fann ingen skillnad avseende förändring i bentäthet över tid hos patienter med tidig RA och behandlade respektive inte behandlade med prednisolon i upp till 24 månader (357). En 7-årsuppföljning från en prospektiv studie av 602 patienter med tidig RA visade ingen tydlig skillnad avseende långtids-toxicitet mellan patienter med vs utan kortisonbehandling.

Sammantaget ger evidens stöd för att patienter med tidig RA som medicinerar med monoterapi csDMARD och saknar kända riskfaktorer (t ex diabetes, osteoporos eller känd hjärt-kärlsjukdom) för ogynnsamma kortisonrelaterade händelser, bör behandlas med lågdos kortison under ett år, varefter kortisonet bör trappas ut. Återkomst av sjukdomsaktivitet efter nedtrappning/uttrappning av kortison bör bedömas som behandlingssvikt på aktuell behandling, och föranleder fortsatt behandlingsstrategiska överväganden, se tidigare avsnitt om otillräcklig effekt av metotrexat samt flödesschema.

Det bör även noteras att det finns otillräckligt underlag för att bedöma den övergripande nyttan av lågdos kortison vid kombinationsbehandling med TNF-hämmare och andra bDMARDs.

Samtidig osteoporos-profylax är obligat och rekommenderas enligt gällande riktlinjer, se även separat avsnitt nedan. Det finns också nytillkommen dokumentation som stöder att dosen 10 mg/dag ger snabbare förbättring, mindre leddestruktion, och också mindre behov av tilläggsterapi med ytterligare csDMARD/bDMARD än om kortisonbehandling inte ges (358). Detta baseras på en tvåårig, placebokontrollerad studie med tät kontroll i kombination med metotrexat. Biverkningarna på kort sikt (2 år) var inte fler bland de som behandlades med prednison. Att notera är att bentäthetsmätning gjordes vid inklusion, att osteoporos utgjorde exklusionskriterium och att alla patienter behandlades med calcium, D-vitamin och bisfosfonat (358).

En högre initial kortisondos, som sedan minskas till lågdos, kan ge bättre dämpning av sjukdomsaktiviteten under själva högdosbehandlingen (1), men betydelsen för sjukdomsutvecklingen på längre sikt är oklar. Värdet av kortisonbehandling måste vägas mot de risker, som är förknippade med behandlingen. Osteoporosprofylax och behandling skall ges enligt särskilda behandlingsriktlinjer (se hänvisning nedan).

Ett möjligt alternativ eller komplement till peroral lågdosbehandling med prednisolon/prednison är intraartikulära kortisoninjektioner, där bieffekter på lång sikt och uttrappningsproblem sannolikt är mindre än vid peroral behandling. Systematisk behandling med intraartikulära steroidinjektioner i inflammerade leder har ingått i behandlingsprogram som har lett till betydande förbättring hos patienter med tidig RA (70, 71, 167), och en ny systematisk översikt har också pekat i denna riktning(359). Dock saknas direkta jämförelser med behandling utan intraartikulära kortisoninjektioner. Information om effekten på röntgenologisk leddestruktion av intraartikulära kortisoninjektioner saknas, men visst stöd finns för att sådan behandling kortsiktigt kan minska graden av erosionsutveckling undersökt med magnetkamera hos patienter med tidig RA (Mycket låg evidensstyrka) (360).

Behandling av extraartikulära manifestationer

Vid allvarliga extraartikulära manifestationer som systemisk vaskulit med och utan allvarliga ögonkomplikationer (sklerit eller retinal vaskulit) eller vaskulitassocierad perifer neuropati rekommenderas behandling med cyklofosamid och högdos kortikosteroider enligt samma principer som för primär systemisk småkärlsvaskulit (Låg evidensstyrka) (361, 362). Sådan behandling bör även övervägas vid interstitiell lungsjukdom med snabbt progredierande symptom (Mycket låg evidensstyrka) (363, 364). Behandling med chlorambucil (Låg evidensstyrka) (365) eller cyklofosamid (Mycket låg evidensstyrka) (365) rekommenderas vid systemisk amyloidos med allvarlig organpåverkan. Visst stöd finns även för att behandling med TNF-hämmare (Mycket låg evidensstyrka) (366) kan vara effektiva i detta sammanhang. Det finns också visst stöd för att TNF-hämmare (Mycket låg evidensstyrka) (367) eller rituximab (Mycket låg evidensstyrka) (368) kan ha effekt hos patienter med teraporefraktär reumatoid vaskulit. Därutöver finns enstaka fallrapporter om framgångsrik behandling av systemisk RA relaterad vaskulit med abatacept (369) och tocilizumab (370).

Det finns rapporter om att TNF-hämmare kan ha en negativ effekt på interstitiell lungsjukdom, och även motsvarande data för andra läkemedel som leflunomid, rituximab och tocilizumab(371). Eventuella kausalsamband bakom dessa associationer är mycket svårbedömda. Cyklosporin kan övervägas för patienter med RA-associerad interstitiell lungsjukdom (Mycket låg evidensstyrka) (372, 373). Utöver detta finns rapporter om behandling med rituximab (374-376) och abatacept (377, 378) med stabilisering av lungsjukdomen, men inga kontrollerade studier. Högdos kortikosteroidbehandling kan vara effektiv vid allvarliga extraartikulära manifestationer även i situationer där man avstår från annan immunsuppression (379).

I övrigt rekommenderas aktiv DMARD behandling till patienter med extraartikulära manifestationer, dels för att minska risken för ytterligare extraartikulära komplikationer, dels för att förebygga en allvarlig sjukdomsutveckling i övrigt (379). Till exempel förbättras ofta leukocytnivåer hos neutropena patienter med Feltys syndrom i samband med behandling med metotrexat (Mycket låg evidensstyrka)(380).

Behandling med abatacept tycks kunna minska sjukdomsaktiviteten och ge ökad tårproduktion och salivproduktion vid sekundärt Sjögrens syndrom hos patienter med RA (Låg evidensstyrka)(381).

Uppföljningssystem och principer för utvärdering av farmakologisk behandling

Det är väsentligt att individuella effektmål uppsättes och att behandlingen utvärderas kontinuerligt. I den kliniska utvärderingen ingår t.ex. HAQ, VAS-skalar för global hälsa och smärta, ledömheter /ledsvullnad och biokemiska inflammationsvariabler. I klinisk praxis kan DAS-nivåer, CDAI-nivåer eller SDAI-nivåer med fördel användas vid evaluering. ACR responskriterier och EULAR responskriterier är komplement i den kliniska utvärderingen av enskilda patienter, men det bör påpekas att dessa mått främst är utvecklade för att användas i kliniska prövningar. Kriterier för remission enligt ACR eller EULAR bör också beaktas (se Appendix 6). Studier kring optimal monitorering av leddestruktion med röntgen saknas, men i enlighet med EULAR riktlinjer (76, 347) och föreslagen rutin inom RA modulen i SRQ rekommenderas röntgen av händer och fötter vid diagnos samt med 6-12 månaders intervall de första åren. Även senare kan röntgen behövas som beslutsunderlag för upp- eller nedtrappning av terapi. Sammanfattningsvis bör understrykas att inget enskilt effektmått kan ersätta reumatologens samlade bedömning av terapivar.

Om behandlingen ger en kliniskt signifikant förbättring efter sammanvägning av tillgänglig information enligt ovan, fortsättes den, om inte skall behandlingen avbrytas. Vid tveksamhet beträffande effekt rekommenderas strukturerat utsättningsförsök, dvs utvärdering av sjukdomsaktivitet efter utsättning enligt samma modell som skisserats för utvärdering av behandlingseffekt. Se även avsnittet *Nedtrappning eller avslutning av behandling med TNF-hämmare och andra bDMARDs*.

Uppföljning av patienter som behandlas med nya eller etablerade behandlingsformer skall ske på ett strukturerat sätt för att verifiera terapi effekter som visats i kliniska studier men också och inte minst för att följa utvecklingen av eventuella biverkningar. Här bör poängteras att alla oväntade händelser under behandling med nya preparat skall registreras och rapporteras oberoende av om man bedömer att ett samband med behandlingen föreligger eller ej. Alla som behandlar patienter med RA rekommenderas att följa upp effekter och bieffekter av behandling med hjälp av SRQ, som drivs av SRF, där en elektronisk biverkningsrapporterings-modul finns för direkt rapportering av bieffekter.

Rekommenderade tidpunkter för uppföljning och utvärdering

I texten i riktlinjedokumentet rekommenderas tidpunkter för uppföljning och utvärdering efter insatt behandling vid ett flertal tillfällen. De sammanfattas nedan. Det förtjänar att understrykas att flera utvärderingstillfällen kan behövas även vid behandling med csDMARDs, särskilt hos patienter med tydlig men partiell klinisk respons som inte uppnått behandlingsmålen.

- Efter start av behandling med metotrexat: Utvärdering efter 2-3 månader med fulldosbehandling.
- Vid intolerans eller kontraindikationer för metotrexat och behandling med annat csDMARD i monoterapi: Utvärdering efter 2-3 månader (leflunomid) respektive 3-4 månader (sulfasalazin).
- Vid tillägg av annat csDMARD efter ofullständig effekt av metotrexat: Utvärdering efter 3-4 månader.
- Efter start av bDMARD: Utvärdering efter 3 månader. En del patienter uppnår partiell respons vid 3 månader och definitiv utvärdering kan ibland anstå till 6 månader efter insatt behandling.
- Röntgen av händer och fötter vid diagnos samt med 6-12 månaders intervall de första åren. Även senare kan röntgen behövas som beslutsunderlag för upp- eller nedtrappning av terapi.

Indikatorer och målnivåer från Socialstyrelsen

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar kommer att uppdateras under 2020. I de nu gällande riktlinjerna (3) ingår en rad indikatorer avsedda för användning i strukturerad uppföljning av riktlinjernas användning.

<http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerforrorelseorganenssjukdomar>.

De som specifikt gäller RA och är relaterade till läkemedelsbehandling och dess utvärdering är:

- Sjukdomsaktivitet vid första besöket hos specialist och efter 4–12 månader bland personer med RA.
- ADL-funktion vid första besöket hos specialist och efter 4–12 månader bland personer med RA.
- Andel personer med RA med biologiska läkemedel
- Sjukdomsaktivitet vid insättande av biologiskt läkemedel och efter 4–12 månader bland personer med RA.
- ADL-funktion vid insättande av biologiskt läkemedel och efter 4–12 månader bland personer med RA.
- Andel personer med RA som uppnår låg sjukdomsaktivitet 4–12 månader efter start av behandling med biologiska läkemedel.
- Andel personer med RA som uppnår remission 4–12 månader efter start av behandling med biologiska läkemedel.
- Andel personer med RA som är delaktiga via egen registrering av sitt tillstånd
- Andel personer med RA i remission.
- ADL-funktion bland personer med RA.
- Andel personer med RA med måttlig till hög grad av sjukdomsaktivitet.
- Mått på inflammation bland personer med RA.

Förklaring: Med ADL-funktion avses validerat funktionsindex, i första hand HAQ

Därutöver har Socialstyrelsen fastställt målnivåer för rörelseorganens sjukdomar (<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19800/2015-4-9.pdf>).

- Andelen patienter med nyinsatt behandling med bDMARD eller tsDMARD mot RA som har uppföljande registrering i SRQ inom 2-6- månader. Målnivå: $\geq 80\%$
- Antal patienter med RA som behandlas med bDMARDs per 100 000 invånare. Målnivå: Riksgenomsnittet $\pm 25\%$.
- Andel patienter med RA som nydiagnosticeras inom 20 veckor från de första karaktäristiska symtomen. Målnivå: $\geq 50\%$

Övriga rekommendationer av relevans för läkemedelsbehandling vid RA

Säkerhetsaspekter på behandling med DMARDs

- Vaccination hos patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar.
- Läkemedelsbehandling i samband med graviditet och amning hos patienter med reumatisk sjukdom.
- Screening för tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom inför start av bDMARDbehandling.
- Screening för hepatit B inför behandling med bDMARD
- Antibiotikaprofylax vid tandvård
- Provtagning och kontroller vid antireumatisk behandling
- Ögonkontroller vid behandling med klorokinpreparat

Rekommendationerna finns på SRFs hemsida (<http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>).

Primärprevention avseende kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Patienter med RA, som grupp betraktade, löper ökad risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Särskilt gäller det patienter som har extraartikulära manifestationer och/eller persisterande hög SR/CRP. Dessa grupper har en riskökning jämförbar med den man ser vid diabetes mellitus. Det är därför angeläget att vi reumatologer screenar för kardiovaskulära riskfaktorer och initierar behandling av dessa. Beroende på lokala traditioner bör dock behandlingen i flertalet fall skötas av eller i nära samarbete med primärvården. Det ankommer dock på oss att sprida kunskapen om den ökade risken för kardiovaskulär sjukdom hos reumatiker till primärvården. Var god se rekommendationer på hemsidan (<http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>).

Som ett komplement till dessa rekommendationer finns bakgrundsdokumentation om kunskapsläget om inverkan på kardiovaskulär risk för olika antireumatiska läkemedel.

Osteoporos

Förutom den lednära nedsättningen av bentätheten har patienter med RA också en ökad risk för generaliserad osteoporos och för osteoporosrelaterade frakturer. Låg bentäthet är associerat till erosivitetsgrad och minskning av bentätheten sammanhänger bland annat med sjukdomsaktiviteten (382, 383). Utöver behandling med DMARDs bör även ställningstagande till utredning av, profylax mot och behandling av osteoporos göras vid RA. Var god se även Läkemedelverkets behandlingsrekommendation för osteoporos (<http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/osteoporos2007.pdf>), Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diagnostik och behandling av osteoporos,

Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar – stöd för styrning och ledning

<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-5-1>, EULARs rekommendationer för handläggning av kortisonbehandling vid reumatiska sjukdomar från 2007 (384), ACRs rekommendationer för prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos från 2017 (385) samt uppdaterade europeiska riktlinjer från 2012 och 2013 (386, 387).

Med hjälp av FRAX (WHO fracture risk assessment tool) kan frakturrisken uppskattas. FRAX resultatet utgör ett hjälpmedel för att ta ställning till om bentäthetsmätning bör göras och om specifik behandling bör sättas in. Att ha behandlats med 5 mg prednisolon per dag i minst tre månader och att ha RA utgör två av flera oberoende riskfaktorer i FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=se>). Det finns dock indikationer på att FRAX underestimerar risken för fraktur vid RA (388).

Referenser

1. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *2017*;76(6):960-77.
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar.; 2012.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
5. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1596-8.
6. Sakellariou G, Scire CA, Zambon A, Caporali R, Montecucco C. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e56528.
7. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):114-23.
8. Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(5):362-8.
9. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):479-81.
10. Le Loet X, Nicolau J, Boumier P, Daragon A, Mejjad O, Pouplin S, et al. Validation of the 2010-ACR/EULAR -classification criteria using newly EULAR-defined erosion for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VErA) cohort. *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):38-41.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
12. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-32.
13. van Aken J, Heimans L, Gillet-van Dongen H, Visser K, Roday HK, Speyer I, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):396-400.
14. Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):510-6.

15. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Ronday HK, Molenaar E, Groenendaal JH, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1472-7.
16. de Jong PH, Quax RA, Huisman M, Gerards AH, Feelders RA, de Sonnaville PB, et al. Response to glucocorticoids at 2 weeks predicts the effectiveness of DMARD induction therapy at 3 months: post hoc analyses from the tREACH study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1659-63.
17. Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):238-41.
18. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(1):9-44, vii.
19. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.
20. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):70-5.
21. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2562-71.
22. Bohler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):241-4.
23. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
24. Fleischmann Rea. Disease activity score 28-joint count: are erythrocyte sedimentation and C-reactive protein versions comparable? *Arthritis Rheum.* 2012;64:S1128-S9.
25. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-57.
26. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806.
27. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. 2017;76(6):948-59.
28. Krabben A, Stomp W, van Nies JA, Huizinga TW, van der Heijde D, Bloem JL, et al. MRI-detected subclinical joint inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):2034-7.
29. Hetland ML, Ostergaard M, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Ejbjerg B, Jacobsen S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, 28-joint Disease Activity Score, and magnetic resonance imaging bone oedema at baseline predict 11 years' functional and radiographic outcome in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(1):1-8.

30. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428.
31. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):116-24.
32. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, Jousse-Joulin S, Miquel A, Cyteval C, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6):896-902.
33. Boyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, Ostergaard M, Hammer HB, Sesseng S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):176-9.
34. Macchioni P, Magnani M, Mule R, Galletti S, Catanoso M, Pignotti E, et al. Ultrasonographic predictors for the development of joint damage in rheumatoid arthritis patients: a single joint prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):8-17.
35. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Backhaus M, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):665-71.
36. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2958-67.
37. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *Bmj*. 2016;354:i4205.
38. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1043-50.
39. Paulshus Sundlisaeter N, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, Uhlig T, van der Heijde D. Clinical and ultrasound remission after 6 months of treat-to-target therapy in early rheumatoid arthritis: associations to future good radiographic and physical outcomes. 2018;77(10):1421-5.
40. Hoff M, Haugeberg G, Odegard S, Syversen S, Landewe R, van der Heijde D, et al. Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):324-9.
41. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Algulin J, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K, et al. Early changes in bone mineral density measured by digital X-ray radiogrammetry predict up to 20 years radiological outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R31.
42. Forslind K, Kalvesten J, Hafstrom I, Svensson B. Does digital X-ray radiogrammetry have a role in identifying patients at increased risk for joint destruction in early rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R219.
43. Rezaei H, Saevarsdottir S, Geborek P, Petersson IF, van Vollenhoven RF, Forslind K. Evaluation of hand bone loss by digital X-ray radiogrammetry as a complement to

- clinical and radiographic assessment in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:79.
44. Ziegelasch M, Forslind K, Skogh T, Riklund K, Kastbom A, Berglin E. Decrease in bone mineral density during three months after diagnosis of early rheumatoid arthritis measured by digital X-ray radiogrammetry predicts radiographic joint damage after one year. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):195.
 45. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60635.
 46. Curtis JR, van der Helm-van Mil AH, Knevel R, Huizinga TW, Haney DJ, Shen Y, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(12):1794-803.
 47. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, Cruickshank SE, Sasso EH, Chernoff D, et al. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1102-9.
 48. Li W, Sasso EH, van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Relationship of multi-biomarker disease activity score and other risk factors with radiographic progression in an observational study of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):357-66.
 49. Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P, Pincus T. Changes in Health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3113-8.
 50. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):350-7.
 51. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1180-7.
 52. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):26-36.
 53. Soderlin MK, Petersson IF, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(1):1-9.
 54. Khan A, Scott DL, Batley M. Smoking, rheumatoid factor status and responses to rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1587-8.
 55. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3575-82.
 56. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):769-74.
 57. de Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Predicting arthritis outcomes--what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):93-100.
 58. Baker JF, Ostergaard M, George M, Shults J, Emery P, Baker DG, et al. Greater body mass independently predicts less radiographic progression on X-ray and MRI over 1-2 years. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1923-8.

59. Lupoli R, Pizzicato P, Scalera A, Ambrosino P, Amato M, Peluso R, et al. Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):297.
60. Levitsky A, Brismar K, Hafstrom I, Hambardzumyan K, Lourdudoss C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD Open.* 2017;3(2):e000458.
61. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5.
62. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981;24(10):1308-15.
63. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3702-11.
64. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573-86.
65. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, Haavardsholm EA, Foltz V, Brown AK, et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2039-44.
66. Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2110-8.
67. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14.
68. Haavardsholm EA, Lie E, Lillegraven S. Should modern imaging be part of remission criteria in rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(6):767-85.
69. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. 2016;75(1):3-15.
70. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9430):263-9.
71. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1401-9.
72. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1443-9.
73. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31(4):695-700.

74. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1699-707.
75. Kosek E, Lampa J, Nisell R. *Smärta och Inflammation vid reumatiska sjukdomar och vanliga smärtilstånd i rörelseapparaten*. Lund: Studentlitteratur; 2019.
76. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34-45.
77. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086-93.
78. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1094-9.
79. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):Cd000957.
80. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):364-71.
81. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):470-6.
82. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):656-62.
83. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):Cd000951.
84. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):622-8.
85. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Clin Rheumatol*. 2018.
86. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):478-86.
87. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-602.

88. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.
89. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2398-408.
90. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797-804.
91. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):789-96.
92. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1907-15.
93. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2263-71.
94. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987-97.
95. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-80.
96. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):28-38.
97. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1424-37.
98. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-19.
99. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-61.
100. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-70.

101. Dougados M, van der Heijde D. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *2017;76(1):88-95.*
102. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med. 2017;376(7):652-62.*
103. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet. 2009;374(9688):459-66.*
104. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum. 2012;64(9):2824-35.*
105. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med. 2013;369(4):307-18.*
106. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of TNF-inhibitor plus methotrexate versus oral triple therapy in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther. 2018;56(6):263-9.*
107. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum. 2004;50(5):1400-11.*
108. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, Sugiyama N, Yuasa H, Toyozumi S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther. 2016;18:34.*
109. Bonafede MM, Curtis JR, McMorrow D, Mahajan P, Chen CI. Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication. *Clinicoecon Outcomes Res. 2016;8:707-15.*
110. Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford). 2005;44(11):1414-21.*
111. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum. 2002;46(5):1164-70.*
112. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med. 1995;333(3):137-41.*
113. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med. 2002;137(9):726-33.*

114. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):235-41.
115. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M, Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 1993;52(5):292-6.
116. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019.
117. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613-20.
118. Xie L, Meszaros G, Ishii T, Casillas M, Ortmann RA, Emery P, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *RMD Open.* 2017;76(1):58-64.
119. Schulze-Koops H, Kucharz EJ, Woehling H, Babic G, Poetzl J, Davis A, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *RMD Open.* 2018;20(1):155.
120. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2015.
121. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, Buch MH. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2018;4(2):e000757.
122. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1679-87.
123. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):40-8.
124. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):43-7.
125. Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M, et al. The SMILE study -- safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(3):228-35.

126. Sung YK, Cho SK, Kim D, Choi CB, Won S, Bang SY, et al. Comparative effectiveness of treatment options after conventional DMARDs failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(6):975-82.
127. Erhardt DP, Cannon GW, Teng CC, Mikuls TR, Curtis JR. Low Persistence Rates in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Triple Therapy are Attributed to Adverse Drug Events Associated with Sulfasalazine. 2018.
128. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):86-94.
129. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *N Engl J Med.* 2017;76(11):1853-61.
130. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1993;36(11):1501-9.
131. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2542-50.
132. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50.
133. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96.
134. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162-7.
135. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-7.
136. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
137. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):457-68.
138. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-86.
139. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid

- Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-17.
140. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2018;35(10):1535-63.
 141. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheumatol.* 2014;24(5):725-33.
 142. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805-11.
 143. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675-81.
 144. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
 145. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R174.
 146. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1114-23.
 147. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806.
 148. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-23.
 149. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):277-90.
 150. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451-60.

151. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243-52.
152. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):13-20.
153. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):507-13.
154. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210-21.
155. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353(9164):1568-73.
156. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2072-81.
157. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Hannonen P, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R122.
158. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432-43.
159. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375-82.
160. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64-71.
161. Emery P, Bingham C, Burmester G, Bykerk V, Furst D, Mariette X, et al. Improvements in Patient-Reported outcomes Following 52 Weeks of Treatment with Certolizumab Pegol in Combination with Methotrexate in Dmard-Naive Patients with Severe, Active and Progressive Rheumatoid Arthritis: Results from the C-Early Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study. *Value Health.* 2015;18(7):A707-8.
162. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2 Suppl):S126-35.

163. Soubrier M, Puechal X, Sibia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429-34.
164. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383(9914):321-32.
165. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. 2016;75(6):1081-91.
166. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, Middelink LM, Petho-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016;388(10042):343-55.
167. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1870-7.
168. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):19-26.
169. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):6-13.
170. Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Hafstrom I, et al. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):511-6.
171. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):976-86.
172. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016;388(10061):2763-74.
173. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials. *Am J Med*. 2014;127(12):1208-32.
174. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):22-32.
175. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):354-60.

176. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):600-6.
177. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1229-34.
178. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):560-8.
179. Scire CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):857-63.
180. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):447-57.
181. Silvagni E, Bortoluzzi A, Carrara G, Zanetti A, Govoni M, Scire CA. Comparative effectiveness of first-line biological monotherapy use in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of the RECORD-linkage On Rheumatic Diseases study on health care administrative databases. *BMJ Open.* 2018;8(9):e021447.
182. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1273-81.
183. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1134-42.
184. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3):523-34.
185. Dalen J, Svedbom A, Black CM, Lyu R, Ding Q, Sajjan S, et al. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non-persistence. *Rheumatol Int.* 2016;36(7):987-95.
186. Dalen J, Svedbom A, Black CM, Kachroo S. Second-line treatment persistence and costs among patients with immune-mediated rheumatic diseases treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):2049-58.
187. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Pirila L, Kauppi M, Uutela T, Varjolahti-Lehtinen T, et al. Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(5):359-63.
188. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):33-9.
189. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol.* 2010;29(5):517-24.

190. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):623-31.
191. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):928-38.
192. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1093-102.
193. Edwards CJ, Hercogova J, Albrand H, Amiot A. Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;19(10):1001-14.
194. Feagan BG. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;49(1):31-40.
195. Shim SC, Bozic-Majstorovic L, Berrocal Kasay A, El-Khoury EC, Irazoque-Palazuelos F, Cons Molina FF, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019.
196. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
197. Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1426-31.
198. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;78(2):192-200.
199. Sigurdardottir V, Svard A. Repeated switches between reference product etanercept and biosimilar do not affect disease activity or retention rate of etanercept over 24 months - a cohort study with historical controls. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):529-30.
200. Numan S, Faccin F. Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Adv Ther*. 2018;35(9):1295-332.
201. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(5):655-61.
202. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015;29(4):241-58.
203. Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of

- patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1138-43.
204. Quistrebert J, Hassler S, Bachelet D, Mbogning C, Musters A, Tak PP, et al. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: A European retrospective multicohort analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):967-75.
 205. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3782-9.
 206. Kriekaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):217.
 207. Bartelds GM, Kriekaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *Jama*. 2011;305(14):1460-8.
 208. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):284-8.
 209. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1416-28.
 210. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947-55.
 211. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):164-72.
 212. Bloem K, van Leeuwen A, Verbeek G, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, van der Kleij D, et al. Systematic comparison of drug-tolerant assays for anti-drug antibodies in a cohort of adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Methods*. 2015;418:29-38.
 213. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:82.
 214. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355-63.
 215. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Urena S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):346-54.
 216. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017.

217. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, Sakurai T, Saito K, Ohtsubo H, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(6):817-24.
218. Kay J, Schoels MM, Dorner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. 2017.
219. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):513-8.
220. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1914-5.
221. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis--a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1447-54.
222. Blom M, Kievit W, Kuper HH, Jansen TL, Visser H, den Broeder AA, et al. Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(9):1335-41.
223. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1233-8.
224. Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A, et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):465-8.
225. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, Rodriguez-Arbolea L, Navarro-Compan V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):529-32.
226. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1285-9.
227. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1168-77.
228. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):387-93.
229. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):190-5.
230. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):979-84.

231. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(11):1172-80.
232. Frisell T, Dehlin M, Di Giuseppe D, Feltelius N, Turesson C, Askling J. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
233. Choquette D, Bessette L, Alemao E, Haraoui B, Postema R, Raynauld JP, et al. Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata(R) clinical database and registry. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):138.
234. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2807-16.
235. Mishra R, Singh V, Pritchard CH. Safety of biologic agents after rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):481-4.
236. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, Cohen S, Keystone E, Matteson EL, et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1894-7.
237. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1096-103.
238. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:Cd007356.
239. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388(10041):239-47.
240. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1683-93.
241. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-400.
242. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:228-35.
243. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1801-5.
244. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis

- and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1629-35.
245. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:50.
 246. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):351-7.
 247. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loet X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1508-14.
 248. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, Buch MH, Goeb V, Henshaw K, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of retreatment. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1273-9.
 249. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Muller-Ladner U, Gaylis NB, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(12):2223-32.
 250. van Herwaarden N, van der Maas A, Jansen TL, Dutmer EA, Hartkamp A, van Riel PL, et al. Can response duration after the first rituximab treatment be used in timing of rituximab retreatment? *Scand J Rheumatol.* 2013;42(3):251-2.
 251. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):374-7.
 252. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):69-74.
 253. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1626-34.
 254. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1423-31.
 255. Genovese MC. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2019;5(2):e000887.
 256. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):43-50.

257. Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, Lafeber FP, Jacobs JW. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):211.
258. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LT. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1186-93.
259. Pers YM, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):76-84.
260. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1917-23.
261. Gabay C, Riek M, Hetland ML, Hauge EM, Pavelka K, Tomsic M, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1336-42.
262. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, Molina JF, Epis OM. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1484-94.
263. Lauper K, Nordstrom DC, Pavelka K, Hernandez MV, Kvien TK, Kristianslund EK, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1276-82.
264. Das S, Vital EM, Horton S, Bryer D, El-Sherbiny Y, Rawstron AC, et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):909-12.
265. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):43-52.
266. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998;41(12):2196-204.
267. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1084-9.
268. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):216-21.
269. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with

- inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):609-21.
270. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(11):1653-61.
 271. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1020-30.
 272. Landewe R, van der Heijde D, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3119-25.
 273. Smolen JS, van der Heijde DM, Keystone EC, van Vollenhoven RF, Goldring MB, Guerette B, et al. Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1156-62.
 274. Smolen JS, Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):687-93.
 275. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rituximab dissociates the tight link between disease activity and joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):7-12.
 276. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2852-63.
 277. van der Heijde D, Dougados M, Chen YC, Greenwald M. Effects of baricitinib on radiographic progression of structural joint damage at 1 year in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open.* 2018;4(1):e000662.
 278. van der Heijde D, Schiff M, Tanaka Y. Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2019;5(1):e000898.
 279. Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2109-15.
 280. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):9-17.
 281. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):709-14.

282. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Schaeferbeke T, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1815-9.
283. Nusslein HG, Alten R, Galeazzi M, Lorenz HM, Nurmohamed MT, Bensen WG, et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:176.
284. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1346-52.
285. Narvaez J, Magallares B, Diaz Torne C, Hernandez MV, Reina D, Corominas H, et al. Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2015.
286. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNFalpha agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e89442.
287. Bird P, Bensen W, El-Zorkany B, Kaine J, Manapat-Reyes BH, Pascual-Ramos V, et al. Tofacitinib 5 mg Twice Daily in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Comprehensive Review of Phase 3 Efficacy and Safety. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(3):115-26.
288. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JW, van Vollenhoven RF, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:Cd010455.
289. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. 2017;76(6):1113-36.
290. Verhoef LM, van den Bemt BJ, van der Maas A, Vriesevink JE, Hulscher ME, van den Hoogen FH, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:Cd010455.
291. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):27-35.
292. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):406-15.
293. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1286-91.
294. Emamikia S, Arkema EV, Gyori N, Detert J, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. Induction maintenance with tumour necrosis factor-inhibitor combination therapy with

- discontinuation versus methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of efficacy in randomised controlled trials. *RMD Open*. 2016;2(2):e000323.
295. Tanaka Y, Smolen JS, Jones H, Szumski A, Marshall L, Emery P. The effect of deep or sustained remission on maintenance of remission after dose reduction or withdrawal of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):164.
 296. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiss A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):844-50.
 297. Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Scholte-Voshaar M, van Vollenhoven R, Landewe R, et al. Low disease activity for up to 3 years after adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis: 2-year results of the HOPEFUL-3 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;19(1):56.
 298. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1781-92.
 299. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9870):918-29.
 300. Smolen JS, Pedersen R, Jones H, Mahgoub E, Marshall L. Impact of flare on radiographic progression after etanercept continuation, tapering or withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
 301. Weinblatt ME, Bingham CO, 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1937-48.
 302. Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. 2017;76(8):1348-56.
 303. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, Knight A, Lindqvist E, Larsson P, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016;2(1):e000133.
 304. van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):52-8.
 305. Sigaux J, Bailly F, Hajage D, Mariette X, Morel J, Gandjbakhch F, et al. Sustainability of TNF-blocker tapering in rheumatoid arthritis over 3 years: long-term follow-up of the STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) randomised controlled trial. *RMD Open*. 2017;3(2):e000474.
 306. van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1849-54.

307. Bouman CA, van Herwaarden N, van den Hoogen FH, Fransen J, van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, et al. Long-term outcomes after disease activity-guided dose reduction of TNF inhibition in rheumatoid arthritis: 3-year data of the DRESS study - a randomised controlled pragmatic non-inferiority strategy trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1716-22.
308. Brahe CH, Krabbe S, Ostergaard M, Ornbjerg L, Glinatsi D, Rogind H, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care - 2-year outcomes and predictors. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):110-9.
309. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):35-43.
310. Kikuchi J, Kondo T, Shibata A, Sakai R, Okada Y, Chino K, et al. Efficacy and tolerability of six-week extended dosing interval with tocilizumab therapy in a prospective cohort as remission maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2018;28(3):444-51.
311. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):683-91.
312. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):564-8.
313. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1949-56.
314. Bouman CAM, Tweehuysen L, Haverkort D, van den Ende CH, van der Maas A, den Broeder AA. Abatacept and tocilizumab tapering in rheumatoid arthritis patients: results of SONATA-a retrospective, exploratory cohort study. *Rheumatol Adv Pract.* 2018;2(1):rky008.
315. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2018.
316. Mori S, Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3391-400.
317. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama.* 2006;295(19):2275-85.
318. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):529-35.
319. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1339-44.

320. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2625-32.
321. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1761-6.
322. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dorner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):909-20.
323. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF. Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2457-62.
324. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):119-30.
325. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1895-904.
326. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Bmj.* 2016;352:i262.
327. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *Bmj.* 2013;346:f1939.
328. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. 2016.
329. Wadstrom H, Frisell T. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. 2016;75(7):1272-8.
330. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *Jama.* 2012;308(9):898-908.
331. Wadstrom H, Frisell T, Askling J. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1605-12.
332. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R5.
333. Raaschou P, Frisell T, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2137-43.
334. Silva-Fernandez L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior

- malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(11):2033-9.
335. Raaschou P, Soderling J, Turesson C, Askling J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(5):291-9.
 336. Läkemedelsverket. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2019/Xeljanz-bor-anvandas-forsiktigt-hos-patienter-med-hog-risk-for-blodpropp/> (Accessed 2019-11-22). 2019.
 337. Smolen JS, Genovese MC. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. 2019;46(1):7-18.
 338. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. 2019;71(6):892-900.
 339. Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, de la Torre I, Beattie SD, Rooney TP, et al. Safety and Efficacy of Baricitinib Through 128 Weeks in an Open-label, Longterm Extension Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2017.
 340. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41(5):837-52.
 341. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253-62.
 342. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234-43.
 343. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89.
 344. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1843-7.
 345. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1960-8.
 346. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):831-41.
 347. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013.
 348. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):Cd000189.
 349. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases

- the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3360-70.
350. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):285-93.
 351. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):Cd006356.
 352. Wassenberg S, Rau R, Zeidler H. A dose of only 5 mg prednisolone daily retards radiographic progression in early rheumatoid arthritis - the Low-Dose Prednisolone Trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S68-72.
 353. Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, Michaud K. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):848-54.
 354. Ajeganova S, Svensson B, Hafstrom I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004259.
 355. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. 2016;75(6):952-7.
 356. Santiago T, da Silva JA. Safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: evidence from recent clinical trials. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):57-65.
 357. Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge EM. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *RMD Open.* 2018;114:172-80.
 358. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329-39.
 359. Cushman DM, Ofek E, Syed RH, Clements N, Gardner JE, Sams JM, et al. The Effectiveness of Injected Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-size Joints: A Systematic Review. *Pm r.* 2018.
 360. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):64-71.
 361. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med.* 1984;76(3):377-84.
 362. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology.* 1984;91(10):1253-63.
 363. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(5):346-53.
 364. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, et al. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2016:1-7.
 365. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(10):757-62.

366. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):518-22.
367. Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, Lafforgue P, Marcelli C, Solau-Gervais E, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):880-4.
368. Puechal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, Gossec L, Meyer O, Morel J, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):331-9.
369. Sauer BC, Al Attar L, Shaver T. Abatacept as a Therapeutic Option for Rheumatoid Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;10(4):e2506.
370. Iijima T, Suwabe T, Sumida K, Hayami N, Hiramatsu R, Hasegawa E, et al. Tocilizumab improves systemic rheumatoid vasculitis with necrotizing crescentic glomerulonephritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(1):138-42.
371. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-26.
372. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2163-5.
373. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1422-4.
374. Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, Fischer A. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;32(4):296-304.
375. Matteson EL, Bongartz T, Ryu J, Crowson CS, Hartman T, Dellaripa P. Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2012;2:53-8.
376. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1348-57.
377. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig*. 2016;54(5):376-9.
378. Fernandez-Diaz C, Loricera J, Castaneda S, Lopez-Mejias R, Ojeda-Garcia C, Olive A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):22-7.
379. Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(3):206-11.
380. Fiechtner JJ, Miller DR, Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum*. 1989;32(2):194-201.
381. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, et al. Effectiveness of abatacept for patients with Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. An open label, multicenter, one-year, prospective study: ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjogren's syndrome Endocrinopathy) trial. *Mod Rheumatol*. 2016:1-9.

382. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):617-23.
383. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344(8914):23-7.
384. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7.
385. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(8):1095-110.
386. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2257-76.
387. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23-57.
388. Broy SB, Tanner SB. Official Positions for FRAX(R) clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clin Densitom.* 2011;14(3):184-9.
389. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, van den Hoogen FH, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Bmj.* 2015;350:h1389.
390. Brahe CH, Krabbe S, Ostergaard M, Ornbjerg L, Glinatsi D, Rogind H, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care - 2-year outcomes and predictors. *Rheumatology (Oxford).* 2018.
391. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(4):663-75.

Appendix

Appendix 1 - evidensgradering
Kvalitetsgradering av evidens enligt GRADE
www.gradeworkinggroup.org

Evidensstyrka	Studiedesign	Sänk gradering om	Höj gradering om
Hög (++++)	RCT	<i>Studiekvalitet:</i> Allvarliga begränsningar (- 1)	Starka samband och inga sannolika confounders (+1)
Måttlig (+++)		Mycket allvarliga begränsningar (-2)	
Låg (++)	Observations- studie	Påtaglig heterogenitet (-1) <i>Överförbarhet</i>	Mycket starka samband, inga allvarliga hot mot validiteten (+2)
Mycket låg (+)		Viss osäkerhet (- 1) Påtaglig osäkerhet (-2) Osäkra data (-1) Hög sannolikhet för publikationsbias (-1)	Påtagligt dos-respons- samband (+1)

Appendix 2: Biosimilarer – sammanfattning av industrisponsrade läkemedelsprövningar

Handelsnamn	Arbets-namn	Kommentar och referenser
Infliximab, originalpreparat Remicade™		
Inflectra™ /Remsima™ (Celltrion)	CT-P13	Hos RA patienter med inadekvat svar på mtx har CT-P13, i kombination med mtx, liknande klinisk (ACR20/50/70, DAS28SR, EULAR respons) och radiologisk effekt (mTSS) och säkerhets/ biverkningsprofil som Remicade +mtx. Baseras på 1 RCT (N=606) med 30 veckor dubbelblind uppföljning och öppen långtids-uppföljning i upp till 102v. Switch från Remicade till CT-P13 tolererades väl ^{1,2} . CT-P13 har även studerats hos patienter med AS, med liknande klinisk effekt och säkerhetsprofil ^{3,4} .
Flixabi™ (Biogen/Samsung)	SB2	Hos RA patienter med inadekvat svar på mtx har Flixabi, i kombination med mtx, liknande klinisk (ACR20/50/70, DAS28SR, CDAI, SDAI, EULAR respons) och radiologisk (mTSS) effekt samt säkerhets/biverkningsprofil som Remicade +mtx i upp till 70v. Switch från Remicade till Flixabi tolererades väl ⁵⁻⁷ .
Zessly™ Pfizer	PF-06438179/ GP1111	Hos RA patienter med inadekvat svar på mtx har Zessly, i kombination med mtx, liknande klinisk (ACR20/50/70, DAS28-CRP, SDAI, EULAR respons) effekt samt säkerhets/ biverkningsprofil som Remicade+mtx i upp till 54v. Switch från Remicade till Zessly tolererades väl ^{8,9} .
Etanercept, originalpreparat Enbrel™		
Benepali™ (Biogen/Samsung)	SB4	Hos RA patienter med inadekvat svar på mtx har Benepali, i kombination med mtx, liknande klinisk (ACR20/50/70, DAS28SR, CDAI, SDAI, EULAR respons, Boolean remission) och radiologisk effekt (mTSS) och säkerhets/ biverkningsprofil likvärdig med Enbrel+mtx. Baseras på 1 RCT (N=606) med 24 veckor dubbelblind uppföljning och öppen långtids-uppföljning i upp till 100v. Switch från Enbrel till Benepali tolererades väl ^{10,11} .
Erelzi™ (Sandoz)	GP2015	Hos RA patienter (n=376) har Erelzi likvärdig effekt (DAS28-CRP, EULAR response, ACR20/50/70) samt biverkningsprofil upp till 48 veckor. Switch från Enbrel till Erelzi tolererades väl ^{14 15} . Hos patienter med plack-psoriasis och har Erelzi liknande effekt och säkerhets/ biverkningsprofil som Enbrel+mtx i upp till 52v. Multipla switchar mellan preparaten tolererades väl i den studerade patientgruppen ^{12,13} .
Adalimumab, originalpreparat Humira™		
Imraldi™ (Biogen/Samsung)	SB5	Hos RA patienter med inadekvat svar på mtx har Imraldi, i kombination med mtx, liknande klinisk (ACR20/50/70, DAS28-SR, CDAI, SDAI, EULAR respons) och radiologisk effekt samt säkerhets/biverkningsprofil som Humira+mtx i upp till 52v. Switch från Humira till SB5 tolererades väl ^{16,17} .
Amgevita™ (Amgen)	ABP 501	Hos RA patienter med inadekvat svar på mtx har Amgevita+ mtx, liknande klinisk effekt (ACR20/50/70, DAS28-CRP) och säkerhets/ biverkningsprofil som Humira + mtx under 24v, ingen switch ingick i studien ¹⁸ . Studien fortsatte i en open-label extension där patienterna (n=467) randomiserades 1:1 till ABP 501/ ABP 501 eller Humira / ABP 501 i upp till 72v. Utfallet var liknande i båda armarna avseende effekt och säkerhet/biverkningsprofil ¹⁹ . En 52v lång studie med switch efter 16v är gjord på plackpsoriasis med liknande effekt och säkerhetsprofil som Humira ²⁰ .
Hyrimoz™ (Sandoz)	GP2017	GP2017 är utvärderad på patienter med måttlig till svår <i>plackpsoriasis</i> i en 51v lång studie med liknande effekt och säkerhets/biverkningsprofil som Humira. Multipla switchar gjordes på denna patientgrupp, vilka tolererades väl ²¹ . En klinisk fas 3 studie pågår på RA patienter NCT02744755.
Hulio™ (Fujifilm)	FKB327	I en fas 1 studie studerades <i>friska frivilliga</i> (n=180) med en inj sc

Kyowa Kirin Biologics Co., Ltd)		med avseende på farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och immunogenicitet. Inga signifikanta skillnader i någon av dessa parametrar hittades mellan FKB327 och EU-Humira eller US-Humira ²² . Fas III studier pågår, clinicaltrial.gov NCT02260791 och NCT02405780 samt review arbete ²³
Rituximab (RTX), originalpreparat Mabthera™		
Ritemvia™ (Celltrion)	CT-P10 Ritemvia™ tillhandahålls i Sverige men har inte indikation RA (Truxima™ är också CT-P10, godkänt av EMA och läkemedelsverket och har indikation RA men tillhandhålls för närvarande inte Sverige)	RA patienter (n=154) med inadekvat svar på mtx och/eller svikt/intolerans på TNFi randomiserades till CT-P10 alt RTX i en 24 v lång fas1 studie ²⁴ följt av en open label extention (n=87) i upp till 104 v med liknande effekt (ACR20/50/70, DAS28SR/CRP, CDAI, SDAI, EULAR respons) och säkerhets /biverkningsprofil som Mabthera ²⁵ . En fas 3 studie utförd på patienter (n=372) med inadekvat svar på mtx och/eller svikt/intolerans på TNFi, visade liknande effekt (ACR20/50/70, DAS28SR/CRP, CDAI, SDAI, EULAR respons) och säkerhets /biverkningsprofil och immunogenicitet som RTX ²⁶ . Patienter med RA (n=372), inadekvat svar på mtx och svikt eller intolerans på TNFi erhöll antingen RTX eller CT-P10 i 48v, därefter stod de kvar på RTX och CT-P10 eller switchades till CT-P10 från RTX i upp till 72v. Klinisk effekt (DAS28SR/CRP, ACR20/50/70 samt EULAR respons, SDAI, CDAI) liksom säkerhetsprofil/biverkningar och immunogenicitet var likvärdig mellan grupperna ²⁷
Rixathon™ (Sandoz)	GP2013	GP2013 är utvärderat på RA patienter med inadekvat svar på mtx och svikt/intolerans på TNFi. GP2013+mtx har liknande klinisk effekt (ACR20/50/70, DAS28CRP, CDAI, SDAI) och på B-celldepletion samt säkerhets/biverkningsprofil som RTX ²⁸ . Switch mellan RTX och GP2013 har studerats hos n=107 RA patienter som tidigare behandlats med RTX (en eller flera gånger) i kombi m mtx. Säkerhet värderades v2 (efter 2:a infusionen), v12 och vid studiens slut v24. Inga signifikanta skillnader noterades avseende infusionsreaktioner, ADA eller biverkningar. Effekt på sjukdomsaktivitet studerades ej ²⁹ .

Tabellen beskriver de biosimilarer som är godkända EMA och läkemedelsverket samt tillgängliga i Sverige i oktober 2019. Samtliga studier är utförda som dubbel-blinda randomiserade industrisprånade läkemedelstudier om inte annat anges.

Referenser

1. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**(2): 355-63.
2. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016; **18**: 82.
3. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; **72**(10): 1605-12.
4. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**(2): 346-54.
5. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product

- Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**(1): 58-64.
6. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et al. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. *Rheumatology (Oxford)* 2017; **56**(10): 1771-9.
 7. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis* 2018; **77**(2): 234-40.
 8. Cohen SB, Alten R, Kameda H, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther* 2018; **20**(1): 155.
 9. Alten R, Batko B, Hala T, et al. Randomised, double-blind, phase III study comparing the infliximab biosimilar, PF-06438179/GP1111, with reference infliximab: efficacy, safety and immunogenicity from week 30 to week 54. *RMD Open* 2019; **5**(1): e000876.
 10. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; **56**(12): 2093-101.
 11. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis* 2017.
 12. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**(3): 420-7.
 13. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; **176**(4): 928-38.
 14. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open* 2018; **4**(2): e000757.
 15. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis Res Ther* 2019; **21**(1): 130.
 16. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis Rheumatol* 2018; **70**(6): 832-40.
 17. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018; **70**(1): 40-8.
 18. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis:

- a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**(10): 1679-87.
19. Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, et al. An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019; **21**(1): 84.
 20. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; **177**(6): 1562-74.
 21. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018; **179**(3): 623-31.
 22. Puri A, Niewiarowski A, Arai Y, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of FKB327, a new biosimilar medicine of adalimumab/Humira, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2017; **83**(7): 1405-15.
 23. Al-Salama ZT. FKB327: An Adalimumab Biosimilar. *BioDrugs* 2019; **33**(1): 113-6.
 24. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**(3): 566-70.
 25. Park W, Suh CH, Shim SC, et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs* 2017; **31**(4): 369-77.
 26. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MAbs* 2018; **10**(6): 934-43.
 27. Shim SC, Bozic-Majstorovic L, Berrocal Kasay A, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019.
 28. Smolen JS, Cohen SB, Tony HP, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**(9): 1598-602.
 29. Tony HP, Kruger K, Cohen SB, et al. Brief Report: Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; **71**(1): 88-94.

Appendix 3

Studier av utsättning/nedtrappning av bDMARDs/tsDMARDs hos patienter med tidig RA

Sjd dur (månader)	Preparat	Strategi	Inklusionskrav	Ref	Slutsats*
4.4	ada	utsättning	LDA vid en tidpunkt	(163)	Vid en strategi av tight control av sjukdomsaktivitet gav en initial kombinationsbehandling inte en minskning av antalet patienter som behövde anti-TNF efter 1 år
3.9-4.1	ada	utsättning	LDA vid en tidpunkt	(164)	Utfallet var ungefär detsamma vare sig behandling ada fortsatte eller utsattes hos patienter som initialt svarat på ada + mtx.
1.6-1.8	ada	utsättning	ej specificerat	(296)	En större minskning av röntgenprogress sågs efter 48 veckor med initial kombinations-behandling med ada + mtx, även om ada utsattes efter 24 veckor. Denna bibehållna effekt sågs ej för DAS28.
14-16	ada	utsättning	läkarbedömning	(297)	Ungefär 80% av patienterna som utsatte ada fortsatte ha LDA, med en lägre förekomst av biverkningar än patienter som fortsatte ada.
6.5-7.1	etn	utsättning	LDA \geq 3 månader	(298)	Hos patienter med tidig RA resulterade fortsatt behandling med mtx + reducerad dos etn in en bättre sjukdomskontroll jämfört med att byta till endast mtxt, men ingen signifikant skillnad sågs i radiografisk progression
6-7.4	infix	utsättning	remission \geq 10 månader	(291)	Efter 2 år bibehölls funktions-förmåga och livskvalitet trots utsättning av infix
0.5	infix	utsättning	remission \geq 6 månader	(292)	Initial kombinations-behandling kan utsättas framgångsrikt med färre behandlingsjusteringar än med initial monoterapi
2.5-2.9	czp	utsättning / nedtrappning	LDA \geq 3 månader	(301)	Det sågs ingen kliniskt meningsfull skillnad mellan standard eller reducerad-frekvens dos av czp + mtxt; båda kontrollerade mer effektivt RA jämfört med utsättning av czp
4.0-4.4	czp	utsättning	ej specificerat	(302)	Hos mtxt-naiva patienter med tidig RA hade en ettårs tilläggsbehandling av czp fördelaktig radiologisk och klinisk effekt över två år, även efter att czp utsatts.
6	aba	utsättning	LDA vid en tidpunkt	(168)	En bibehållen remission efter utsättande av all RA behandling visar på en effekt av aba på den autoimmuna processen

* originalartikelns egen slutsats

Studier av utsättning/nedtrappning av bDMARDs/tsDMARDs hos patienter med etablerad RA

Sjd dur (år)	Preparat	Strategi	Inklusionskrav	Ref	Slutsats*
8.0	ada	utsättning	remission \geq 3 månader	(303)	I denna studie bibehölls sällan remission hos patienter med etablerad sjukdom som utsatte ada.
10	ada / etn	nedtrappning följt av utsättning	LDA \geq 24 veckor	(389)	En sjukdomsaktivitets styrd dos-reduktions strategi med ada eller etn är icke-inferiort till standard behandling avseende svåra skov men resulterade i framgångsrik dos-reduktion eller utsättning hos 2/3 av patienterna.
6.9	etn	utsättning / nedtrappning	LDA \geq 24 veckor	(299)	Konventionell eller dosreducerad etn tillsammans med mtxt hos patienter med medelhög sjukdomsaktivitet var mer effektivt att bibehålla LDA än mtxt ensamt efter utsättning av etn.
13.6	etn	utsättning / nedtrappning	LDA \geq 11 månader	(304)	Hos patienter med etablerad RA som erhållit LDA med etn i konventionell dos + mtxt är det mer fördelaktigt att bibehålla bägge än att behandla med placebo + mtxt.
5.9	infix	utsättning	LDA \geq 24 veckor	(293)	Efter att erhållit LDA av infix, kunde 56 (55%) av de 102 patienterna med RA utsätta infix under >1år utan progress av radiologisk destruktion.
12	infix	nedtrappning följt av utsättning	LDA \geq 24 veckor	(306)	Hos majoriteten av patienterna med stabil låg DAS28 och stabil behandling kan infix trappas ner eller sättas ut.....
5	aba / tcz	nedtrappning följt av utsättning	LDA	(314)	Aba och tcz nedtrappning verkar vara möjlig och säker i klinisk praxis. Inga fördelar i form av färre biverkningar vid nedtrappning sågs.
8.2	tcz	utsättning	remission \geq 12 veckor	(309)	Treat-to-target med tcz gav långvarig remission, varefter tcz utsattes. bDMARD-fri remission bibehölls i 3 månader, men de flesta patienter fick så småningom skov. Tcz återinsättning gav snabb förbättring.
1	tcz	nedtrappning	remission \geq 12 veckor	(310)	Ett sex-veckor långt ökat dos-intervall av tcz föreslås som ett acceptabelt behandlingsalternativ för bibehållen effektivitet och tolerabilitet.
9.4	bar	nedtrappning	LDA \geq 3 månader	(315)	Bibehållen kontroll av RA efter induktionsbehandling till LDA med bar 4 mg var större med fortsatt 4 mg än nedtrappning till 2 mg, likväl kunde de flesta patienter som trappade ner till 2 mg bibehålla LDA eller återta 4 mg om det behövdes.
3.0-8.0	tofa	utsättning / nedtrappning	LDA \geq 3 månader	(316)	Efter att remission eller LDA erhållits verkar nedtrappning att föredra framför direkt utsättning av tofa. Återupptag av den ursprungliga behandlingen kan ge god sjukdomskontroll vid skov.
11	något	nedtrappning	remission	(390)	Genom en implementering av kliniska

	bDMARD	följd av utsättning			guidelines kunde 62% av patienter med RA med bibehållen remission framgångsrikt trappa ned bDMARD, inkluderande 16% som framgångsrikt hade satt ut behandlingen efter 2 år. Radiologisk progress var ovanlig.
--	--------	---------------------	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* originalartikelns egen slutsats

ada adalimumab; aba abatacept; bar baricitinib; czp certolizumab pegol; etn etanercept; inflix infliximab; LDA låg sjukdomsaktivitet; mtx metotrexat; tcz tocilizumab; tofa tofacitinib

Appendix 4 – Klassifikationskriterier från ACR/EULAR

2010 års ACR/EULAR klassifikationskriterier för reumatoid artrit

Målgrupp att för klassifikationskriterierna:

Patienter med definitiv klinisk synovit (svullnad) i minst 1 led¹ utan annan förklaring²

Klassifikationskriterierna bygger på en poängbaserad algoritm. Lägg ihop poängen för kategorierna A-D. För diagnosen definitiv RA krävs $\geq 6/10$ poäng³.

	Poäng
A. Ledengagemang ⁴	
1 stor led ⁵	0
2-10 stora leder	1
1-3 små leder (med eller utan storledsengagemang) ⁶	2
4-10 små leder (med eller utan storledsengagemang)	3
>10 leder (minst 1 liten led) ⁷	5
B. Serologi (minst 1 test behövs för klassifikation) ⁸	
Negativ RF och negativ ACPA	0
Låg positiv RF eller låg positiv ACPA	2
Hög positiv RF eller hög positiv ACPA	3
C. Akutfasreaktion (minst 1 test behövs för klassifikation) ⁹	
Normal CRP och normal SR	0
Förhöjd CRP eller förhöjd SR	1
D. Duration av symtom ¹⁰	
< 6 veckor	0
≥ 6 veckor	1

¹Kriterierna ska användas för klassifikation av nyinsjuknade patienter.

Övriga som ska klassificeras som RA är

1. patienter med erosiv sjukdom* typisk för RA och en sjukhistoria förenlig med att 2010 års kriterier uppfyllts tidigare
2. patienter med långvarig sjukdom, inkluderande de med inaktiv sjukdom (med eller utan behandling) som tidigare har fyllt 2010 års kriterier

²Differentialdiagnoser kan vara t.ex SLE, psoriasisartrit eller gikt. Vid osäkerhet ska reumatolog konsulteras.

³Patienter med <6/10 poäng kan bedömas igen och kriterierna kan fyllas kumulativt över tid.

⁴Ledengagemang definieras som svullen eller öm led vid undersökning. Förekomst av synovit kan konfirmeras med bilddiagnostik ("imaging").

Distal interfalangealled, karpometakarpalled 1 och metatarsofalangealled 1 exkluderas från bedömning. Kategorier av ledengagemang klassificeras efter lokalisation och antal involverade leder så att patienten placeras i den högsta möjliga kategorin.

⁵Som stora leder räknas axlar, armbågar, höfter, knän och fotleder.

⁶Som små leder räknas metakarpofalangealleder, proximala interfalangealleder, metatarsofalangealleder 2-5, tummarnas interfalangealleder samt handleder.

⁷I denna kategori måste minst 1 av de involverade lederna vara en liten led, övriga leder kan inkludera alla kombinationer av stora och små leder, samt andra leder som inte listats på annat ställe (t.ex temporomandibularled, acromioklavikularled, sternoclavikularled).

⁸Negativa värden definieras som mindre än eller lika med övre gränsen för referensvärdet för testet på aktuellt laboratorium. Låga positiva värden är högre än referensvärdet och ≤ 3 gånger övre referensvärdet. Höga positiva värden är > 3 gånger övre referensvärdet för testet. Där RF resultat anges som enbart positivt eller negativt poängsätts positiv RF som låg positiv RF. ACPA=anti-citrullinerad protein antikropp, vanligen mätt som anti-CCP.

⁹Normal/förhöjd anges enligt det lokala laboratoriets referensvärden.

¹⁰Duration av symtom anges som patientrapporterad duration av symtom och tecken på synovit (t.ex smärta, svullnad, ömhet) från leder som är kliniskt involverade vid tidpunkten för undersökning (oavsett behandling).

Referens: (4)

* Tillagd definition av erosiv sjukdom i 2010 års ACR/EULAR klassifikationskriterier för reumatoid artrit (9)

Erosiv sjukdom definieras som förekomst av en erosion (kortikalisavbrott) i minst tre separata leder i något av följande ledområden: proximal interfalangealled, metakarpofalangealled, handled (som då räknas som en led) och metatarsofalangealled vid röntgenundersökning av hand- och fotskelett.

Appendix 5- gradering av sjukdomsaktivitet

- DAS28 (baserat på SR): remission $< 2.6 \leq$ låg $\leq 3.2 <$ medelhög $\leq 5.1 <$ hög
- SDAI: remission $\leq 3.3 <$ låg $\leq 11 <$ medelhög $\leq 26 <$ hög
- CDAI: remission $\leq 2.8 <$ låg $\leq 10 <$ medelhög $\leq 22 <$ hög

Ref. (391)

Appendix 6 – Bilddiagnostik - Faktaruta

Bilddiagnostiska tekniker som används vid diagnostik och uppföljning av RA.

Övergripande frågeställningar:

- a) Finns det en inflammatorisk process? b) Vilka anatomiska strukturer är involverade?
c) Vilken diagnos? d) Svara patienten på given behandling?

	MRI	MSUS	CT	Konventionell röntgen
Synovial inflammation	+	+	+	-
Vätska	+	+	+	Indirekt
Erosiva förändringar	+	+	+	+ sent i förloppet
Broskdestruktion	+	+	+	Indirekt
Benmärgsödem	+	-	-	-
För- och nackdelar	+ Diagnostik i oklara fall t ex frågeställning om lednära tumör + För att bedöma totala inflammationsbördan t ex vid diagnos - Ofta låg tillgänglighet - Tidskrävande, både vid undersökningen och granskningen av bilderna - Kontrastmedel	+ Ofta god tillgänglighet + Undersökning av många leder vid samma tillfälle + Kan användas för att följa behandlingssvar/inflammationen - Lätt att undersöka åtkomliga ytor, men scanning av ”djupare liggande” leder (t ex många av ytor på handlovsbenen) ger inte ett tillförlitligt resultat	+ Bättre än MRI och röntgen för att detektera usurer - Relativt hög stråldos	+ God tillgänglighet + Välbeprövat - Grovt

MRI, Magnetic Resonance Imaging; MSUS, Musculoskeletal Ultrasound; CT, Computed Tomography.

Appendix 7 - remissionskriterier

Såväl EULARs som ACRs remissionskriterier definierar patienter med ingen eller mycket låg sjukdomsaktivitet, men någon säker gräns som definierar en god prognos hos den enskilde patienten finns inte.

EULARs kriterium från 1995 för remission: DAS28 < 2.6 (baserat på SR) (23)

ACR:s kriterier från 1982 för remission (59) (5 av 6 skall vara uppfyllda i minst två månader):

- Morgonstelhet < 15 min
- Ingen sjukdomsrelaterad trötthet
- Ingen rapporterad ledvärk
- Ingen ledömhet vid palpation eller rörelse
- Ingen mjukdelssvullnad i leder eller senskidor
- SR < 30 mm/h hos kvinnor; < 20 mm/h hos män

ACR/EULARs definition av remission vid reumatoid artrit vid kliniska prövningar, 2011

I. Boolean-baserad definition

Vid någon tidpunkt måste patienten uppfylla samtliga av följande:

Ömma leder ≤ 1 †

Svullna leder ≤ 1 †

CRP ≤ 1 mg / dl

Patientens globala bedömning ≤ 1 (på en skala från 0-10) ‡

II. Indexbaserade definition

Vid någon tidpunkt måste patienten ha SDAI $\leq 3,3$ §

† Vid användning av 28-leders index kan aktiva leder missas (framför allt i fötter och fotleder) och det är att föredra att även inkludera fötter och fotleder vid utvärdering av remission.

‡ För bedömning av remission föreslås följande format och formulering för de globala skattningarna.

Format: en horisontell 10-cm visuell analog eller Likertskala med de bästa och lägsta poängen på vänster sida och de sämsta och högsta poäng på höger sida.

Formuleringar av frågorna:

Patientens globala bedömning: "Med tanke på alla de sätt din ledgångsreumatism har påverkat dig, hur upplever du att din ledgångsreumatism är idag "(mycket bra- mycket dålig)?

Läkarens/bedömarens globala bedömning: "Vilken är din bedömning av patientens aktuella sjukdomsaktivitet"(Ingen aktivitet- maximalt aktiv)?

§ SDAI definieras som summan av antalet ömma leder (av 28 leder), svullna leder (av 28 leder), patientens globala bedömning (0-10 skala), läkarens globala bedömning (0-10 skala), och CRP (mg/dl).

Referens: (64)

