

TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer (del 2): Effekt og bivirkninger rapportert i kliniske registre

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 2-2007

Kunnskapsoppsummering



Hovedfunn: Samlet sett viser denne gjennomgangen av data fra registre at TNF-hemmere har god effekt også i klinisk praksis. Pasientgrunnet er større og mer likt klinisk praksis enn i de randomiserte kontrollerte studiene. Studiene har imidlertid kort oppfølgingstid, og det er ikke grunnlag for å konkludere om langtidseffekter av bruk av TNF-hemmere. •Det fremkommer at infeksjoner forekommer hyppigere enn tidligere antatt, spesielt reaktivering av latent tuberkulose. For å kunne evaluere bivirkninger som forventes å kunne oppstå etter flere års eksponeringstid, er det et problem at oppfølgingstiden også i registerstudier er for kort til at vi kan gi konklusjoner om risiko for alvorlige bivirkninger som f eks kreft. Andel pasienter som avslutter behandling tidlig, er noe høyere enn rapportert i de randomiserte kontrollerte studiene. 62-73 % av pasientene som startet behandling med TNF-hemmere (etanercept og infliksimab) brukte medikamentene etter ett år. **Om rapporten:** Effekter av og sikkerhet ved bruk av TNF-hemmere har vært rapportert i flere randomiserte kontrollerte kliniske studier, og resultater fra disse er vurdert og sammenstilt tidligere. Det er

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN 978-82-8121-152-0 ISSN 1890-1298

nr 2-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(forts fra forsiden)

reist spørsmål om bruken av TNF-hemmere i vanlig klinisk praksis kan ha hyppigere og mer alvorlige bivirkninger enn det som er fremkommet i de randomiserte kontrollerte kliniske studiene. •Det har særlig vært spørsmål om økt risiko for alvorlige infeksjoner, opportunistiske infeksjoner og kreftsykdom. **Målet med rapporten** er å vurdere data fra registre og bivirkningsdatabaser for å sammenstille erfaringer fra bruk av TNF-hemmere i klinisk praksis. **Metode:** Kunnskapsoppsummeringen er utført som en metodevurdering. En tverrfaglig utredningsgruppe har gransket foreliggende vitenskapelig litteratur som omfatter effekt og sikkerhet ved bruk av TNF-hemmere i behandling av revmatiske sykdommer.

Tittel	TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer (del 2): Effekt og bivirkninger over tid
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Helene Arentz-Hansen Øyvind Palm Inger Natvig Norderhaug Marianne Klemp Gjertsen Bjørn-Yngvar Nordvåg
ISBN / ISSN	ISBN 978-82-8121-152-0 / ISSN 1890-1298
Rapport	2-2007
Prosjektnummer	292
Antall sider	42 (63 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helse- og omsorgsdepartementet og Helse Nord RHF

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, februar 2007

Innhold

1	Sammendrag.....	6
2	English summary.....	8
3	Innledning.....	10
4	Metode.....	11
4.1	Identifisering av litteratur.....	11
4.2	Litteratursøk.....	11
4.2.1	Dokumentasjon sendt inn av legemiddelfirmaene.....	11
4.3	Utvelgelse av relevante studier.....	12
4.4	Vurdering av studiekvalitet.....	12
5	Resultater.....	13
5.1	Litteratursøk.....	13
5.2	Klinisk effekt på sykdomsaktivitet.....	14
5.2.1	Analyse av effektdata fra registre.....	14
5.2.2	Monoterapi versus kombinasjonsbehandling – randomiserte kontrollerte studier 20	
5.3	Sikkerhet / Bivirkninger.....	24
5.3.1	Kreftrisiko.....	24
5.3.2	Infeksjoner.....	30
5.3.3	Hjertesykdom.....	33
5.3.4	Demyelinisering.....	34
5.3.5	Skadevirkning av TNF-hemmere ved graviditet.....	35
5.3.6	Generelle bivirkninger ved bruk av TNF-hemmere.....	35
5.4	Medikamentoverlevelse.....	36
5.5	Pasienterfaringer.....	37
6	Diskusjon.....	38
7	Konklusjoner.....	40
8	Referanser.....	42
9	Vedlegg.....	45
	Vedlegg 1 Forklaring av diagnostiske endepunkt.....	45
	Vedlegg 2 Søkestrategi.....	47
	Vedlegg 3 Sjekklistor.....	51
	Vedlegg 4 Ekskluderte studier.....	53
	Vedlegg 5: Evidenstabeller.....	57

Forord

Denne rapporten er del 2 av tre rapporter som er utført på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet og Helse Nord RHF, med fokus på effekt og bivirkninger ved bruk av tumor nekrose faktor (TNF)-hemmere i behandlingen av revmatiske sykdommer. Rapporten inneholder data fra registerstudier, kohortstudier og bivirkningsdatabaser med den hensikt å kunne se på en bredere pasientpopulasjon over en lengre tidsperiode enn det som fremkommer i de randomiserte kontrollerte studiene som ble inkludert i del 1. Da det meste av bakgrunnsstoffet er beskrevet i del 1, er det en fordel om den leses først. Del 3 inneholder helseøkonomiske evalueringer ved bruk av tumor-nekrosefaktor (TNF)-hemmere i behandlingen av revmatiske sykdommer.

Mandatet for dette utredningsarbeidet (del 1-3) er som følger:

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter ved bruk av TNF-hemmere ved revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt. Det skal legges vekt på utfallsmål som symptomer, sykdomsaktivitet, funksjon, livskvalitet, radiologiske funn, medikamentoverlevelse og bivirkninger (sikkerhet).

Kunnskapsoppsummeringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe, bestående av følgende medlemmer (alfabetisk oppført):

- Seniorrådgiver **Lars Granum**, Statens legemiddelverk, Oslo
- Avd. overlege **Hans Christian Gulseth**, Betanien Hospital, Skien
- Forbundsleder **Njål Idsø**, Norsk Revmatikerforbund, Stavanger
- Revmatolog **Ole Gard Knudsrød**, privatpraktiserende spesialist, Tønsberg
- Avd. overlege dr. med. **Wenche Koldingsnes**, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Tromsø
- Generalsekretær **Jan A. Monsbakken**, Norsk Psoriasisforbund, Gjøvik
- Overlege dr. med. **Bjørn-Yngvar Nordvåg**, Revmatismesykehuset AS, Lillehammer
- Overlege dr. med. **Øyvind Palm**, Rikshospitalet, Oslo
- Overlege **Marianne Wallenius**, St. Olavs Hospital, Trondheim

Overlege dr. med. **Bjørn-Yngvar Nordvåg** har ledet arbeidet i utredningsgruppen og forsker dr. philos. **Helene Arentz-Hansen** fra Kunnskapssenteret har vært prosjektleder.

Bjørn Yngvar Nordvåg, Helene Arentz-Hansen, Øyvind Palm, Inger Natvig Norderhaug og Marianne Klemp Gjertsen har bidratt med skriving av rapporten. Statistiker **Jan Odgaard-Jensen** har bidratt med uthenting av data fra noen studier. Alle medlemmene i gruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Berit Mørland
Ass Direktør

Inger Norderhaug
Seksjonsleder

Helene Arentz-Hansen
Prosjektleder

Ordliste*

ACR	American College of Rheumatology
ARA	American Rheumatology Association
ARTIS	Svensk ”postmarketing surveillance” register
BIOBADASER	Spansk register over bivirkninger forårsaket av behandling med biologiske medikamenter ved revmatiske sykdommer
CRP	C-reactive protein (c-reaktivt protein)
DANBIO	Danske registeret for biologisk behandling
DAS	Disease Activity Score (skåringssystem for sykdomsaktivitet)
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug (sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter)
ESR	Erytrocytt sedimentasjons Raten (senkning)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration (en enhet innen det sentrale amerikanske helsemyndighetene som er ansvarlig for regulering og overvåkning av bl.a. legemidler)
HAQ	Health Assessment Questionnaire (måleinstrument for fysisk funksjon)
HR	Hazard ratio (hazard måler risiko i et øyeblikk (moment), og kan derfor endre seg kontinuerlig (for eksempel vil hazard for død endre seg i det man krysser en trafikkert vei). En hazard ratio beskriver hvor mange ganger mer eller mindre en deltakers sannsynlighet er for å bli utsatt for en hendelse ved ett gitt tidspunkt hvis de mottar behandling sammenlignet med kontrollgruppen.
JIA	Juvenil idiopatisk artritt
KI	Konfidensintervall
Konfunder	En variabel som er assosiert både med eksposisjonen og utfallet i en studie. Det er ikke en mellomliggende variabel, men en variabel som skaper en tilsynelatende sammenheng eller skjuler en sann sammenheng mellom eksposisjon og utfall
Medikament-overlevelse	Sier i hvor stor grad et medikament fortsatt blir brukt hos pasientene over tid, for eksempel etter ett år
MS	Multipel sklerose
MTX	Methotrexate (metotreksat)
OR	Odds-ratio
RA	Rheumatoid arthritis (revmatoid artritt)
RABBIT	Tysk register for biologiske medikamenter
RCT	Randomised controlled trial (randomisert kontrollert studie)
RR	Relative risk (relativ risiko)
SCQM	Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis
SD	Standard deviation (standard avvik)
SIR	Standardisert Innsidens Ratio
STURE	Stockholm TNF-alpha Follow-Up Registry
SSATG	South Swedish Arthritis Treatment Group
TB	Tuberkulose
TNF	Tumour necrosis factor (tumor nekrose factor)
VAS	Visual analogue scale (=visuell analog skala som brukes til å måle bl.a. smerte)

* Forklaring av diagnostiske endepunkt finnes i vedlegg 1.

1 Sammendrag

Bakgrunn

Denne rapporten er andre del av et oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet og Helse Nord RHF med fokus på effekt og bivirkninger ved bruk av TNF-hemmere i behandlingen av revmatiske sykdommer.

Formål

Hensikten med denne gjennomgangen har vært å vurdere data fra registre og bivirkningsdatabaser, for å supplere kunnskapsgrunnlaget fra randomiserte kontrollerte studier som er oppsummert i del 1. Sentrale spørsmål har vært:

- Hva er effekten av TNF-hemmere i en ikke-selektert populasjon i vanlig klinisk praksis?
- Er det rapportert erfaringer med behandling ut over 1 år?
- Hvilke bivirkninger er rapportert?
- Hvilke erfaringer er rapportert mht til medikamentbruk, frafall og skifte av medikamenter?

Metode

Kunnskapsoppsummeringen er utført som en metodevurdering. En tverrfaglig utredningsgruppe har gransket den foreliggende vitenskapelige litteratur som omfatter effekt og sikkerhet ved bruk av TNF-hemmere i behandlingen av revmatiske sykdommer.

Resultater

Totalt 23 artikler er inkludert i denne rapporten. Det ble kun identifisert studier som i hovedsak omhandlet revmatoid artritt, i tillegg til en studie som omhandlet behandling av barn med juvenil idiopatisk artritt. Ingen studier innenfor aktuelle kategorier for del 2 omfattet andre diagnosegrupper.

Resultatene fra disse studiene er som følger:

- **Effekten** av TNF-hemmere er god også i observasjonsstudiene, men ikke helt på høyde med de resultater som fremgår av randomiserte, kontrollerte studier. Begrensninger er at de inkluderte studiene hadde kort oppfølgingstid og i noen av studiene var det relativt få inkluderte pasienter. Dette gjør det ennå vanskelig å si noe om langtids effekter av TNF-hemmerne.

Hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt viste den ene inkluderte studien at behandling med etanercept førte til en signifikant forbedring av sykdomsaktiviteten hos de fleste pasientene. Imidlertid viste studien også at barn med systemisk JIA, som er en undergruppe av juvenil idiopatisk artritt, ikke responderte godt på behandlingen.

- **Kombinasjonsbehandling** er evaluert i to randomiserte kontrollerte studier og i enkelte av kohortstudiene. Resultatene viser at TNF-hemmere + metotreksat kombinasjonsterapi er mer effektivt enn TNF-hemmer monoterapi for å redusere sykdomsaktivitet hos pasienter med revmatoid artritt.
- **Risiko for kreft** er evaluert i seks studier. Studiene, som har betydelige begrensninger, konkluderer med at det er ingen eller moderat økning i risiko for hematologisk kreft ved behandling med TNF-hemmere. For å konkludere om

kreftrisiko er det nødvendig å følge pasientene over lengre tid enn foreliggende studier har gjort og dessuten ha god validering av kreftdiagnose.

En studie konkluderte med at TNF-behandling ikke ser ut til å øke risiko for solide svulster. Risiko for utvikling av solide svulster viser seg oftest først etter lengre tid (10-15 år), som vist ved immunsuppressiv behandling etter transplantasjoner. Pasientene i de inkluderte studiene i denne rapporten har derfor ikke vært behandlet tilstrekkelig lenge til å kunne foreta meningsfulle analyser.

Disse studiene gir derfor ingen ytterligere informasjon om kreftrisiko sammenlignet med de randomiserte kontrollerte studiene. Registrene vil imidlertid kunne vurdere kreftrisiko etter hvert som flere pasienter har vært behandlet og registrert over lengre tid.

- **Infeksjoner:** Samlet sett antyder resultatene fra de inkluderte studiene at behandling med TNF-hemmere øker sjansen for å utvikle infeksjoner. Spesielt øker sjansen for reaktivering av latent tuberkulose. Imidlertid har rutinemessig screening og behandling av tuberkulose før oppstart av behandling med TNF-hemmere redusert risikoen betraktelig.
- **Medikamentoverlevelse:** Fortsatt behandling med TNF-hemmere (etanercept og infliximab) etter ett år er 62 - 73 %. Dette er noe lavere enn det som vanligvis rapporteres i randomiserte kontrollerte studier. De vanligste årsakene til seponering er bivirkninger og manglende effekt. Medikamentoverlevelsen for TNF-hemmere ble likevel funnet å være høyere enn for tradisjonelle DMARDs.

Konklusjon:

Samlet sett viser denne gjennomgangen av data fra registre at TNF-hemmere har god effekt også i klinisk praksis. Pasientgrunnlaget er større og mer likt klinisk praksis enn i de randomiserte kontrollerte studiene. Det synes å fremkomme i registerstudier at infeksjoner forekommer hyppigere enn tidligere antatt. For å kunne evaluere bivirkninger som forventes å kunne oppstå etter flere års eksponeringstid, er det et problem at de enkelte pasienters oppfølgingstid også i registerstudier fortsatt er for kort til at vi kan gi konklusjoner om risiko for alvorlige bivirkninger utover det som fremkommer i de randomiserte kontrollerte studiene.

I tillegg til data fra utprøvende studier, er det viktig med data fra registre som samler inn informasjon om hvordan TNF-hemmerne blir brukt og hvilke resultater man oppnår med disse medikamentene i klinisk praksis. Denne kan være ulik i forskjellige land og landsdeler. Et nasjonalt register for behandling med TNF-hemmere (og andre nye biologiske legemidler) i Norge, og som registrerer relevante data fra alle pasienter som får behandling med disse medikamentene vil kunne gi svar på hvordan disse legemidlene blir brukt i behandling av norske pasienter, samtidig som det på sikt også vil bidra til å dokumentere effekter og bivirkninger ved bruk av disse medikamentene over lengre tid.

2 English summary

Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for rheumatic diseases (part 2): a systematic review of data from registries and safety databases

Objectives

Metaanalysis of randomised controlled trials has shown that TNF-inhibitors are effective in RA. These trials however are undertaken in highly selective populations; under an experimental setting that may differ from that of clinical practice, and follow up rarely extend beyond 1 year. In addition all trials were sponsored by the manufacturer

We were asked to extend the review and meta-analysis of RCTs with a review of data from registries to evaluate efficacy and safety of TNF-inhibitors when used in clinical practice (real world).

We focused particularly on the following questions:

What is the efficacy of TNF-inhibitors when used outside clinical trials?

What is the efficacy of TNF-inhibitors after long term use?

What adverse events are reported in these studies?

What is the risk of malignancies following long term use?

What are the experiences concerning use of medication, treatment compliance and change of medication.

Methods

We searched Medline and Embase June 2006 by combining search terms for registries, cohort studies and databases with terms for TNF-inhibitors and rheumatoid arthritis (RA). We included publications from registries or databases on adalimumab, etanercept and infliximab for treatment of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. Manufacturers were also invited to submit data. Outcomes considered were efficacy, safety and medication use.

Results

The search gave 290 hits, 64 references were retrieved and assessed in full text, and 23 publications finally included. These studies covered patients with RA, in addition we found one study on juvenile idiopathic arthritis. We did not identify relevant studies on ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis.

The summary of the results from the studies are as follows:

- **Effectiveness:** We included seven studies from registries and databases reporting clinical effects of TNF-inhibitors. In summary these studies showed that TNF-inhibitors were effective also when used in clinical practice. The effect however appeared to be lower compared with RCTs. This could be explained by a more heterogeneous patient population. In addition patients in clinical practice often continued with existing medication, opposed to most clinical trials where patients often discontinued existing medications before enrolling. Although we aimed to

assess long-term effectiveness, few patients have been followed beyond 2-3 years of treatment.

One study assessed patients with JIA, in this study treatment with TNF-inhibitor (etanercept) led to a significant reduction of the disease activity in most of the patients.

- **Combination therapy:** Two randomised controlled trials and data from registries evaluated the combination of TNF and MTX treatment. Treatment with TNF-inhibitors and methotrexate (MTX) appeared more effective than treatment with TNF-inhibitor alone in reducing the disease activity in patients with RA.
- **Cancer:** We included six publications that assessed cancer risk following TNF-treatment. A general comments to these studies is that patients have not been followed sufficiently long to allow for conclusions regarding cancer risk. Four studies analysed risk of lymphoma or leukaemia, with inconsistent results. Two studies analysed risk of solid cancer, with inconcistent results. Experiences from transplantation patients shows that cancer usually develops 10-15 years after immunosuppressive medication.

Hence, these studies does not give any further information about the risk of developing cancer following treatment with TNF-inhibitors than reported in the randomized controlled trials.

- **Infections:** Treatment with TNF-inhibitors were associated with increase the risk of infections. In particular, the risk of reactivation of latent tuberculosis. However, routine screening and treatment of tuberculosis prior to TNF-treatment have reduced this risk considerably.
- **Compliance:** Continuation of treatment with TNF-inhibitors (etanercept og infliximab) after one year was between 62-73 %. This number is lower than compared with RCTs . The reasons for ceasing TNF-treatment were in most cases adverse events or lack of effect. However, it was found that the compliance to TNF-inhibitors was higher then for traditional DMARDs.

Conclusion:

In conclusion, results from clinical trials and registries show that TNF-inhibitors are effective, also when used on a broader patient population outside the setting of clinical trials. Treatment with TNF-inhibitors is associated with increased risk of infections, in particular tuberculosis. Included studies does not allow for conclusion regarding risk of cancer. Thus, the issue of long term safety is at time being incomplete, with a follow up of 2-3 years in most studies.

A national registry for treatment with TNF-inhibitors (and other biologics) in Norway would be a very helpful tool to identify the effect and adverse events after long-treatment with TNF-inhibitors.

3 Innledning

Effekter og sikkerhet ved bruken av TNF-hemmere har vært rapportert i flere randomiserte, kontrollerte kliniske studier (RCTer). Resultatene fra disse studiene er vurdert og sammenstilt i del 1 av denne rapporten. Oppsummeringen viser at TNF-hemmere var signifikant mer effektive i å redusere sykdomsaktivitet ved revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt sammenlignet med placebo eller andre aktive behandlinger, og medikamentene var generelt sikre å bruke. Likevel har det vært reist spørsmål om bruken av disse medikamentene i vanlig klinisk praksis kan ha hyppigere og mer alvorlige bivirkninger enn det som er fremkommet i de publiserte randomiserte, kontrollerte studiene. Det har særlig vært mistanke om økt risiko for alvorlige infeksjoner, opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose), kreftsykdom (særlig lymfom, men også annen hematopoetisk kreft), demyeliniserende sykdommer, systemisk lupus erythematosus (SLE) / lupuslignende syndrom og hjertesvikt. Disse bekymringer har fremkommet på grunnlag av hendelser rapportert i studier, til legemiddelmyndighetene og til registre. Det er imidlertid kjent at pasienter med revmatoid artritt, uavhengig av behandlingsform, har økt risiko for enkelte kreftformer, spesielt lymfom (1). Tilsvarende er det vist at sykdommen er assosiert med alvorlige infeksjoner (2). Dermed kan det være vanskelig å avgjøre om økt forekomst av disse tilstandene ved revmatoid artritt er betinget i behandlingen eller grunnsykdommen.

Behandling med TNF-hemmere i kliniske randomiserte studier har til nå hatt en varighet og oppfølgingstid på fra fire uker til to år. For pasienter med kroniske sykdommer som revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt som ofte trenger medikamentell behandling over mange år, er det imidlertid viktig å vurdere behandling og effekter i et lengre tidsperspektiv. I de foreliggende studier er antall inkluderte pasienter relativt lavt sammenlignet med det antall pasienter som har mottatt slik behandling i klinisk sammenheng. Dessuten viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene for de ulike studier at det i virkeligheten er en relativt selektert pasientgruppe som er med. Det er derfor usikkert hvilken overføringsverdi resultatene fra de kliniske studiene har i forhold til den populasjonen av revmatoid artritt-, bekhterev- og psoriasisartritt-pasienter som i virkeligheten mottar behandling med TNF-hemmere.

De randomiserte kontrollerte studiene gir følgelig et noe sparsomt grunnlag for å vurdere mulige langsiktige effekter og bivirkninger av behandling med TNF-hemmere i klinisk praksis. Utredningsgruppen har derfor funnet det relevant i denne del 2 av rapporten å søke etter supplerende informasjon fra et utvalg av andre definerte typer kliniske studier. Formålet med del 2 av rapporten er å vurdere data fra registre og kohortstudier for å finne et bredere kunnskapsgrunnlag som effekter og bivirkninger av behandling med TNF-hemmere kan vurderes ut fra. Det har i denne delen av rapporten ikke vært mulig å utføre meta-analyser på de forskjellige endepunktene slik som i del 1, da de inkluderte studiene ikke har hatt sammenlignbare studie- og kontrollgrupper i samme grad som de randomiserte kontrollerte studiene. Vi har derfor valgt å basere rapporten på en deskriptiv fremstilling av resultatene fra de studiene som danner bakgrunnen for våre konklusjoner. For en mer nøyaktig beskrivelse av de enkelte studiers metoder, resultater og forfatternes diskusjon av funnene må publikasjonene leses i fulltekst.

Da vi i denne delen også ønsket å se på effekten av kombinasjonsbehandling TNF-hemmere + MTX sammenlignet med TNF-hemmer monoterapi, har vi inkludert resultatene fra to randomiserte kontrollerte studier som var inkludert i del 1 av rapporten hvor dette blir direkte sammenlignet.

4 Metode

Mandatet for utredningsarbeidet (del 1 og del 2) er beskrevet i rapportens forord.

4.1 Identifisering av litteratur

Identifikasjon av litteratur som beskriver kliniske effekter / bivirkninger ved bruk av TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer er basert på følgende inklusjonskriterier:

Populasjon

Pasienter med revmatoid artritt, bekhterev, psoriasisartritt og juvenil idiopatisk artritt

Intervensjon

Behandling med TNF-hemmere alene eller i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende medikamenter (DMARDs)

Endepunkt

Symptomer, sykdomsaktivitet, funksjon, livskvalitet, radiologiske funn og bivirkninger ("adverse events"/ sikkerhet).

Språk

Engelsk- og nordisk språklige artikler

Studiedesign

Studier med utgangspunkt i registre og kohortstudier og rapporter fra bivirkningsdatabaser

4.2 Litteratursøk

Det ble søkt etter registerstudier, kohortstudier og rapporter fra bivirkningsdatabaser i følgende databaser:

- Ovid Embase
- Ovid Medline

Søkestrategien kombinerte søketermer for TNF-hemmere, med pasientpopulasjoner og med søketermer for databaser og registre. Søkestrategien er gjengitt i vedlegg 2.

4.2.1 Dokumentasjon sendt inn av legemiddelfirmaene

Vi henvendte oss til legemiddelfirmaene som markedsfører TNF-hemmere i Norge (Abbott, Schering-Plough og Wyeth) for tilbakemelding på utkast til prosjektplan. Firmaene ble også oppfordret til å sende inn aktuell dokumentasjon.

4.3 Utvelgelse av relevante studier

Artikler identifisert i litteratursøket:

Trinn 1: Abstrakter identifisert gjennom litteratursøket ble uavhengig vurdert av to personer med hensyn til relevans. Fulltekstartikler ble bestilt for relevante og mulig relevante abstrakter (se avsnitt 3.1 Inklusjonskriterier).

Trinn 2: Fulltekstartikler ble uavhengig vurdert av to personer med hensyn til relevans og studiedesign. Dersom konsensus ikke ble oppnådd, ble en tredje person involvert i prosessen.

Trinn 3: Medlemmene av utredningsgruppen vurderte i fulltekst alle studier som var mulige kandidater for inklusjon i forhold til relevans. Alle de inkluderte studiene ble også kvalitetsvurdert i følge en sjekkliste tilpasset studiedesignen, men studiekvalitet ble ikke brukt som et inklusjons- eller eksklusjonskriterium. For hver inkluderte studie (med unntak av pasienterfaringsstudien) ble det laget en evidenstabell (vedlegg 5)

Artikler mottatt av firma:

Alle studier som ble tilsendt fra firma ble vurdert på samme måte som studier identifisert i litteratursøket. Enkelte av disse var ennå ikke tilgjengelige ved bruk av det vanlige søkeverktøy, og kom derfor ikke frem under litteratursøket.

4.4 Vurdering av studiekvalitet

Vi har valgt å inkludere studier som har tatt utgangspunkt i data som er systematisk registrert og analysert, dvs registre. Dette er gjort for å kunne vurdere kliniske effekter i en praksisnær situasjon og for å analysere bivirkninger og medikamentbruk.

Ved vurdering av studiekvalitet har vi tatt utgangspunkt i kunnskapssenterets sjekklister for kohortstudier og pasientserier. Det er angitt for hver studie hvilken sjekkliste som er benyttet og resultatet av vurderingen. Ved en samlet vurdering av studiekvalitet har vi også vektet spørsmålene i sjekklisten, slik at ikke alle er regnet som like vesentlige.

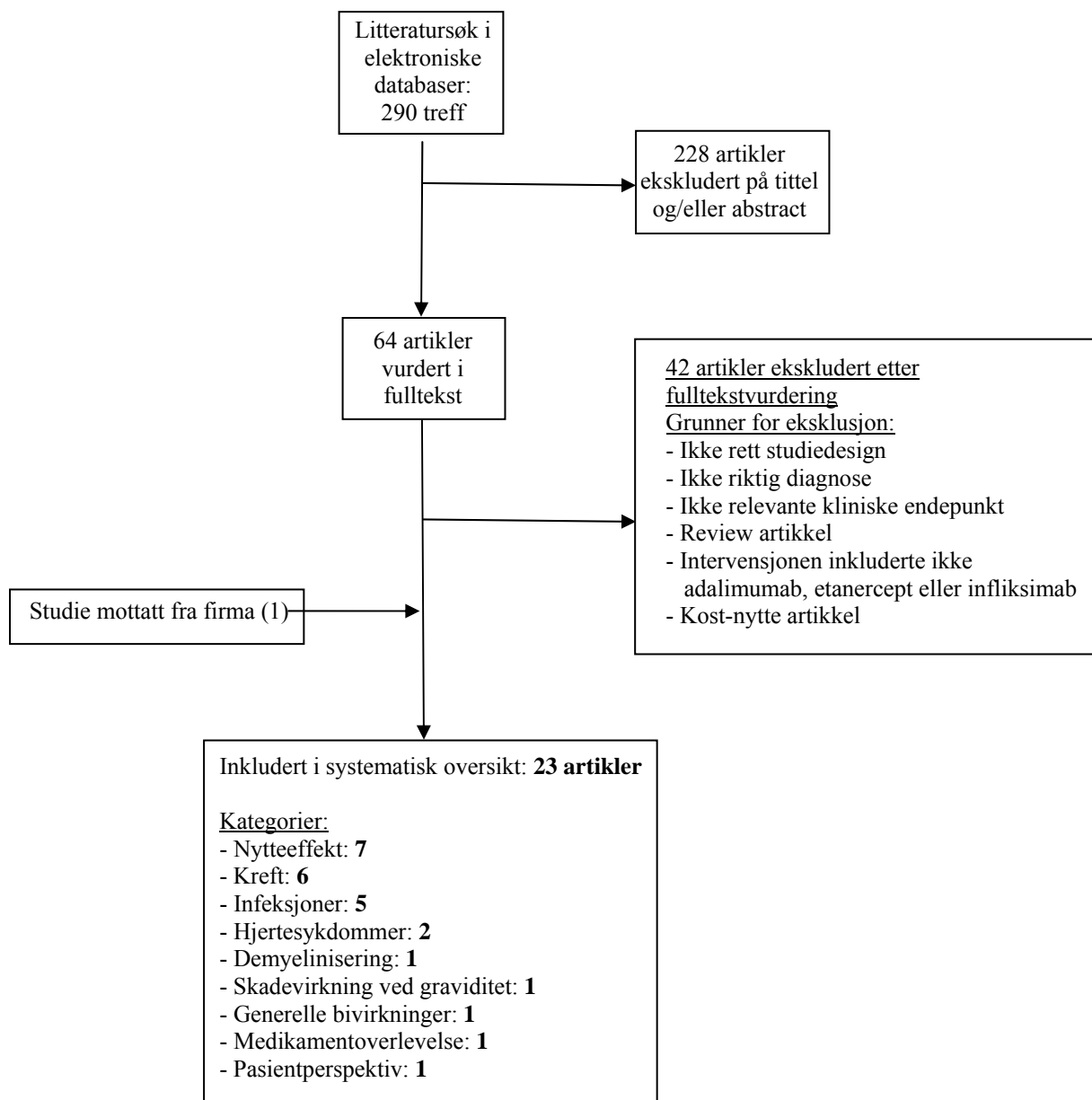
Ved vurdering av kreftdiagnose vil en studie som for eksempel feiler på spørsmålet ”er utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?” få lav kvalitet selv om den skårer høyt på resterende spørsmål. Videre er det ved rapportering av bivirkninger ikke nødvendigvis vesentlig om gruppene er sammenlignbare, men om rapporteringen er omfattende og pålitelig.

5 Resultater

5.1 Litteratursøk

Litteratursøket ble utført i 12. juni 2006. Resultatet av dette er vist i figur 1. Vi fant til sammen 290 referanser som ble vurdert. Av disse ble 64 publikasjoner innhentet og vurdert i fulltekst. Studier som ikke oppfylte de fastsatte inklusjonskriteriene ble ekskludert. Disse studiene er gjengitt i vedlegg 4. De inkluderte studiene omhandler hovedsakelig pasienter med revmatoid artritt, deriblant en om juvenil idiopatisk artritt. Kunnskapssenterets prosjektgruppe og medlemmene i utredningsgruppen har deltatt i kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene. En studie gitt av firma ble inkludert (3). Det ble laget evidenstabeller på alle studiene som ble funnet relevante for inklusjon med unntak av studien som omhandlet pasienterfaringer (vedlegg 5).

Figur 1: Flytskjema for studie seleksjon



5.2 Klinisk effekt på sykdomsaktivitet

5.2.1 Analyse av effektdata fra registre

Syv studier (tabell 2) som analyserte effekten av TNF-hemmere ble vurdert. Seks studier omhandler voksne pasienter med revmatoid artritt mens en studie omhandler juvenil idiopatisk artritt. Studiene har analysert data fra registre i USA, Tyskland, Sveits og Sverige. I tillegg er det en liten studie med data fra Norge.

Studiene analyserte behandlingseffekt for pasienter behandlet med TNF-hemmere alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX). En av disse studiene har rapportert erfaringer med skifte fra en TNF-hemmer til en annen.

Weaver 2006 (4)

Formål og metode: Studien har analysert effekt på symptomer og medikamentoverlevelse, basert på data fra **RADIUS-studien**, som omfatter to prospektive fem års observasjonsregistre av pasienter med revmatoid artritt fra 509 ulike sentra i USA. Den inkluderte mer enn 10 000 pasienter behandlet med ulike regimer av DMARDs og biologiske medikamenter som monoterapi eller kombinasjonsregimer (RADIUS 1; kun oppstart med etanercept i RADIUS 2), og er den største publiserte studie med biologisk behandling av pasienter med revmatoid artritt. Primært endepunkt var antall pasienter som oppnådde en modifisert ACR20 (mACR20) respons 12 måneder etter at de ble inkludert. Det modifiserte ACR20 skåring systemet ekskluderer ESR/CRP kriteriet da disse målingene ofte ikke ble foretatt på kontrollene.

Resultater: Av de inkluderte pasientene ble 4 635 behandlet med enten MTX alene, eller med etanercept eller infliksimab alene eller i kombinasjon med MTX (tabell 2a). Adalimumab var ikke godkjent av "Food and Drug Administration" (FDA) ved oppstart av RADIUS-studien, og resultater av behandling med adalimumab var derfor ikke med. Etter å ha justert for mulige konfundere (bl.a. sykdomsalvorlighet og – varighet), ble det funnet at pasienter som fikk behandling med enten etanercept i kombinasjon med MTX eller etanercept monoterapi hadde en signifikant høyere sjans for å oppnå en mACR20-respons enn pasienter som ble behandlet med MTX alene. Det var ingen signifikant forskjell i effekt mellom pasienter som ble behandlet med MTX alene og infliksimab kombinert med MTX eller infliksimab monoterapi, selv ikke etter justering. Imidlertid var det en nesten signifikant forbedring av mACR20 responsen i gruppen pasienter med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet, og blant dem som tidligere ikke hadde brukt biologiske medikamenter. I infliksimab-gruppen var det et lavere antall pasienter, flere eldre og flere som ble vurdert til å ha høy sykdomsaktivitet blant pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med de som fikk MTX og etanercept. Dette kan ifølge forfatterne ha påvirket resultatet slik at det ble forskjellig fra det som er rapportert i flere RCTer. Mellom 60 – 70 % av de pasientene som startet på behandling med TNF-hemmere fikk fortsatt denne behandlingen etter 12 måneder, mens 77 % av de som fikk MTX monoterapi fortsatt stod på denne behandlingen. Imidlertid kunne kostnadene for behandling med etanercept forklare ca 6 % av seponeringsraten for dette regimet.

Kommentar: Studien er vurdert til høy kvalitet (tabell 2b). Resultatene fra Weaver et al. avvok noe fra resultatene i de randomiserte, kontrollerte studiene. En forskjell var at færre pasienter med biologisk behandling i RADIUS-studien oppnådde en mACR20 respons (26 – 43 %) sammenlignet med resultater fra randomiserte kontrollerte studiene (62-85 %) (5;6). En mulig forklaring på dette er at man i RADIUS benyttet modifisert ACR20-respons, mens randomiserte kontrollerte studiene vanligvis bruker standard ACR20-respons som endepunkt. Forskjellen på disse endepunktene er forklart over. En annen forklaring kan være at pasienter som var inkludert i de randomiserte kontrollerte studiene var selektert på bakgrunn av høy

sykdomsaktivitet og derfor kunne respondere bedre på behandling. I RADUIS-studien var pasientpopulasjonen mer heterogen, og inkluderte også pasienter med mildere sykdom. Slike pasienter kan kanskje ikke forventes å respondere så godt eller så tydelig på behandling. I denne studien hadde pasientene i gruppen som fikk infliximab høyere sykdomsaktivitet enn de som fikk MTX.

I motsetning til de randomiserte kontrollerte studiene viser RADIUS at kombinasjonsbehandling med infliximab + MTX hadde en effekt som ikke var bedre enn MTX alene. I alle de randomiserte kontrollerte studiene hadde kombinasjonen infliximab + MTX bedre effekt enn MTX alene. Selv om RADIUS-studien er beheftet med svakheter, kan resultatene tyde på at de randomiserte kontrollerte studiene ikke er generaliserbare for hele populasjonen av pasienter med revmatoid artritt. Studiedata viser for øvrig at det var stor variasjon i anvendt infliximabdose (fra <2.5 mg/kg til >5.5 mg/kg) og doseringsfrekvens (fra hver annen uke til hver åttende uke) blant de pasientene som ble behandlet med infliximab + MTX. Dette indikerer at pasientpopulasjonen var lite homogen, noe som er forenlig med det uventede behandlingsresultat sammenlignet med RCTene. Videre gjenspeiler dette også den praksis som ofte viser seg i daglig, klinisk bruk av medikamentet, da doseringer og intervaller ofte må justeres pga mangelfull effekt i anbefalte standarddoser.

Listing 2006 (7)

Formål og metode: Å sammenligne sykdomsbedring (remisjon) hos pasienter som ble behandlet med biologiske medikamenter versus med tradisjonelle DMARDs, basert på data fra det tyske RABBIT-registeret. Endepunkter var oppnåelse av remisjon i henhold til DAS28-forbedring (DAS28<2,6) eller modifiserte American Rheumatology Association (ARA)-kriterier (oppfyllelse av minst fire av fem følgende kriterier samtidig: ingen ømme ledd, ingen hovne ledd, ESR <30 mm/h for kvinner og <20 mm/h for menn, morgenstivhet <15 minutter og smerte ≤1 på en skala fra null til ti), samt oppnåelse av funksjonsforbedring resulterende i fysisk uavhengighet av andre, målt v.h.a FFbH-skalaen (Funktionsfragebogen Hannover; tilsvarende HAQ).

Resultater: I studien er 1 083 pasienter inkludert. Ved studiestart ble pågående behandlingsregime endret hos alle pasientene og de fikk følgende behandling: adalimumab (n=255), etanercept (n=397), infliximab (n=255), anakinra (n=45) eller konvensjonelle DMARDs (n=265). Pasienter som fikk behandling med biologiske medikamenter ble analysert i en samlet gruppe, og det ble gjort justering for pasientenes ulike sykdomsaktivitet og risikoprofil (vha propensity-skår). Resultatene viste at pasienter som ble behandlet med biologiske medikamenter hadde dobbelt så stor sjans for bedring (remisjon) sammenlignet med pasienter behandlet med konvensjonelle DMARDs (DAS28 remisjon, justert OR 1,95 (95 % konfidensintervall 1,2-3,2); ARA remisjon, OR 2,0 (95 % konfidensintervall 1,2-3,5). Høy forbedringsrate (DAS28 remisjon 30,6 %; ARA remisjon, 16,9 %) ble observert hos pasienter med en moderat sykdomsaktivitet (DAS28 fra 3,2 til 5,1) ved behandlingsstart. Denne forbedringsraten sank til 8,5 % hos pasienter med DAS28>6. Ved videre analyse var det ingen forskjell i remisjonsraten for pasienter på biologisk behandling med og uten samtidig behandling med MTX. Pga det beskjedne antall pasienter som fikk anakinra i gruppen som ble behandlet med biologiske medikamenter (5 %) var det kun små forandringer i OR dersom disse ble holdt utenfor sammenligningen med gruppen av pasienter som ble behandlet med konvensjonelle DMARDs. Vedvarende forbedring (remisjon) målt ved seks og 12 måneder ble sett hos mindre enn 10 % av disse pasientene.

Pasienter med høy grad av funksjonshemming (≤50 % av normal funksjon målt v.h.a FFbH-skalaen) og som ble behandlet med biologiske medikamenter hadde en signifikant bedre sjans for å oppnå en funksjonsstatus som tilsvarte fysisk uavhengighet (≥ 67 % av full funksjon) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med konvensjonelle DMARDs (OR

3,9; 95 % konfidensintervall 1,7-8,8). Mer enn 83 % av full funksjon ble oftere oppnådd av pasienter som ble behandlet med biologiske medikamenter sammenlignet med de som ble behandlet med konvensjonelle DMARDs (OR 2.2; 95 % KI 1.0-4.6).

Kommentar: Studien er vurdert til høykvalitet (tabell 2b). Remisjon av sykdommen er et strengt endepunkt, og det er derfor en interessant observasjon at raten var fordoblet ved bruk av biologiske medikamenter sammenlignet med konservative DMARD-regimer. Studien viser også hvordan biologiske medikamenter er vesentlig bedre egnet til å bedre behandlede pasienters funksjonsevne, sammenlignet med pasienter som fikk mer tradisjonell behandling. Studien viser også verdien av gode kliniske registre. Resultatene fra dette registeret er sammenlignbare med effektdata for randomiserte, kontrollerte studier. Dermed bekrefter denne studien med data fra klinisk praksis det inntrykk randomiserte studier gir.

De øvrige studiene representerer registre som har inkludert færre pasienter.

Genta 2006 (8)

Formål og metode: Studien baserer seg på data fra pasienter med revmatoid artritt som er inkludert i ”Swiss Clinical Quality management in Rheumatoid Arthritis” (SCQM). Denne sveitsiske databasen har prospektivt registrert data siden 1996 og det sveitsiske helsedepartement anbefaler at alle pasienter med revmatoid artritt som behandles med biologiske midler blir registrert i databasen. Dette er en retrospektiv studie hvor forfatterne søkte i SCQM-databasen etter data fra alle pasientene som hadde vært behandlet med en TNF-hemmer minst en gang før februar 2003 i området rundt Genève. Data fra til sammen 66 uselekterte pasienter ble analysert (adalimumab 2 pasienter, etanercept 38 pasienter og infliximab 26 pasienter). I analysene ble alle tre TNF-hemmerne slått sammen i en gruppe. Ingen kontrollgruppe var med. Hensikten med studien var å evaluere TNF-hemmeres virkning på kliniske, laboriemessige og radiologiske endepunkter blant uselekterte pasienter i klinisk praksis.

Resultater: Blant de pasientene som var tilgjengelige for oppfølging etter 20 måneder eller mer, var skårene på de fleste endepunkt signifikant forbedret sammenlignet med baseline-data. Resultatene er presentert i tabell 1.

Tabell 1: Gjennomsnittlige (mean) observerte verdier på pasientene ved baseline og etter > 20 mnd med anti-TNF-behandling.

Endepunkt	Baseline	> 20 mnd
DAS	4,8 (n=58)	3,7 (n=30) *
VAS smerte	5,0 (n=57)	3,2 (n=31) *
CRP	17,9 (n=28)	5,6 (n=16) *
HAQ	1,35 (n=31)	1,35 (n=23)

*p<0,01 sammenlignet med baselinedata

Selv om det på de tre første endepunktene var signifikante endringer var den kliniske bedring relativt moderat. Vurdert ut fra DAS-skår var sykdomsaktiviteten fremdeles moderat etter 20 måneder. Videre forble HAQ-skår uforandret. For 43 av de 66 pasientene ble røntgenologiske data analysert både før og etter behandling med TNF-hemmere. Etter 12 måneders behandling fant man hos 70 % av pasientene at den radiologiske ødeleggelse gikk langsommere, mens det hos 28 % av pasientene gikk raskere. Det var ingen forskjell for 2 % av pasientene. Femti av de 66 pasientene (76 %) fikk fremdeles behandling med TNF-hemmere ved slutten av studieperioden (38 mnd). Årsak til seponering var i hovedsak bivirkninger.

Kommentar: Selv om pasientene er inkludert prospektivt i databasen mangler data på en del av pasientene. Studien er vurdert til lav kvalitet (tabell 2b). Resultatene fra denne studien tillegges derfor ikke vesentlig betydning. Forfatterne konkluderer med at behandlingsresponsen blant disse uselekterte pasientene med alvorlig revmatoid artritt var sammenlignbar med resultatene fra randomiserte kliniske forsøk.

Wallenius 2005 (9)

Formål og metode: I denne lokale observasjonsstudien ble det sett på effekter og bivirkninger hos alle revmatoid artritt pasienter behandlet med etanercept eller infliksimab ved St. Olavs Hospital i Trondheim. Inkluderte pasienter begynte med infliksimab i perioden november 1999 til mai 2001 eller etanercept i perioden oktober 1999 til oktober 2000. Følgende endepunkt ble registrert: antall hovne og ømme ledd, VAS-skår for smerte og global sykdomspåvirkning, DAS28, MHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire), blod- og urinprøver og bivirkninger. Registreringer ble foretatt ved behandlingsstart, etter seks uker, og etter seks, 12, 18 og 24 måneder.

Resultater: Det var totalt inkludert 53 pasienter, hvorav 29 ble behandlet med infliksimab og 24 med etanercept (de fleste pasientene i kombinasjon med MTX eller annen DMARD). Adalimumab var ikke registrert på det aktuelle tidspunktet. I infliksimabgruppen var det for alle variabler statistisk signifikant bedring kun mellom målinger gjort ved behandlingsstart og etter seks uker. Ved de øvrige tidspunkter var det til dels store svingninger. Skår for egenevaluert sykdomsaktivitet og DAS28, samt antall hovne ledd viste signifikant bedre verdier både etter 12 og 24 måneders behandling sammenlignet med behandlingsstart. For SR og CRP var verdiene i forhold til behandlingsstart signifikant bedre etter to år, men ikke etter ett år. I etanerceptgruppen var det statistisk signifikant bedring av alle variabler etter seks uker, med unntak av SR. Ved de øvrige tidspunkt var det signifikant bedring av alle variabler. Atten pasienter som fikk infliksimab og ti pasienter som fikk etanercept avsluttet behandlingen innen to år pga manglende effekt eller bivirkninger.

Kommentar: Studien er vurdert til middels kvalitet. Resultatene fra denne studien viste at infliksimab hadde raskt innsettende effekt hos de fleste, men at denne var relativt kortvarig og deretter variabel. Etanercept gav raskt innsettende og vedvarende bedring hos dem som fortsatte med behandlingen. Forfatterne kommenterte at den høye seponeringsfrekvensen kan skyldes begrenset erfaring og kan tyde på at behandlingen ble avsluttet tidligere enn nødvendig hos enkelte. Denne studien har resultater som skiller seg fra det som er blitt rapportert i RCTer, men er relativt liten og må derfor tolkes med forbehold.

van Vollenhoven 2003 (10)

Formål og metode: Studien baserte seg på data fra 97 pasienter som var inkludert i ”Stockholm TNF-alpha Follow-Up Registry” (STURE). Registeret som også ble benyttet av Wick et al. (11) registrer data vedrørende effekt og sikkerhet ved biologisk behandling ved de største sykehusene i Stockholm. I studien ble effekten av behandling med etanercept monoterapi og behandling med etanercept i kombinasjon med MTX sammenlignet. Etanercept ble lagt til allerede pågående MTX behandling. Kliniske og biokjemiske endepunkter ble registrert ved behandlingsstart, etter tre, seks og 12 måneder og senere hvert år.

Resultater: Femtisyv pasienter ble behandlet med kombinasjon av etanercept + MTX. Førti pasienter ble behandlet med etanercept monoterapi. Begge gruppene fikk signifikant reduksjon i sykdomsaktivitet målt ved DAS28 skår tre måneder etter oppstart med etanercept. Pasientene som ble behandlet med kombinasjonsterapi hadde lavere sykdomsaktivitet enn de som fikk monoterapi ved hvert av registreringstidspunktene de to årene pasientene ble fulgt

opp. Forskjellen var statistisk signifikant allerede etter tre måneder. Den absolutte forskjellen var allikevel liten. ACR-forbedringsrespons ble bare analysert etter tre og seks måneder. Pasientenes egenvurdering av generell (global) sykdomsaktivitet og smerteintensitet, samt legens vurdering av sykdomsaktiviteten var etter tre måneder statistisk signifikant bedre i gruppen som fikk kombinasjonsterapi enn i gruppen som fikk monoterapi. De andre endepunktene (antall ømme og hovne ledd, HAQ-skår og ESR) viste tendens til større forbedring i gruppen som fikk kombinasjonsterapi, men forskjellene var ikke statistisk signifikante. Et lignende mønster ble også observert etter seks måneder.

EULAR respons kriterier ble analysert etter tre og seks måneder. Ved tre måneder ble EULAR-definert remisjon oppnådd blant signifikant flere pasienter i gruppen med kombinasjonsterapi enn i gruppen med monoterapi. Denne forskjellen var likevel ikke signifikant ved seks måneder.

Kommentar: Studien er vurdert til lav kvalitet (tabell 2b). Studien er liten og mangler informasjon om antall pasienter som inngår ved hvert måletidspunkt. Det er derfor ikke tilstrekkelig grunnlag for å vurdere om de observerte forskjellene er reelle. Forfatterne konkluderer med at pasienter som har for liten behandlingseffekt av MTX alene, vil kunne profitere på en kombinasjonsbehandling med etanercept. Likeledes kan pasienter på monoterapi med etanercept kunne oppnå bedre klinisk effekt med MTX som supplement. Pasienter som startet behandling med etanercept hadde opplevd ikke tilfredsstillende effekt av behandling med MTX, eller at dette hadde ført til ikke tolererbare bivirkninger. Individuelle forskjeller hos pasientene i de to gruppene og kan ha påvirket resultatene.

Wick 2005 (11)

Formål og metode: Studien tok utgangspunkt i Stockholm TNF-alfa follow-up registry (STURE) (se over), og hadde til hensikt å se på om behandling med adalimumab kunne gi nytteeffekt selv om pasientene på forhånd hadde mistet kliniske respons på etanercept eller infliksimab.

Resultater: Trettiseks pasienter ble behandlet med adalimumab etter at de hadde mistet responsen på infliksimab (gruppe A, n=27) eller etanercept (gruppe B, n=9). Tjueseks pasienter begynte behandling med adalimumab som sin første TNF-hemmer (gruppe C). Femtini pasienter hadde revmatoid artritt og tre pasienter hadde psoriasisartritt. Gruppe A ble behandlet med infliksimab i gjennomsnittlig $1,3 \pm 0,2$ år før behandlingen måtte avsluttes pga utilstrekkelig effekt. Pasientene hadde en DAS28 på $5,5 \pm 0,2$ før behandlingsstart og den laveste oppnådde DAS28 skår var på $3,7 \pm 0,2$. Gruppe B ble behandlet med etanercept i gjennomsnittlig $2,1 \pm 0,6$ år før behandlingen måtte avsluttes grunnet utilstrekkelig effekt. DAS28 skår var ved behandlingsstart $6,6 \pm 0,5$ og den laveste oppnådde DAS28 skår var $4,6 \pm 0,5$. Etter oppstart av behandling med adalimumab ble DAS28 skår redusert til henholdsvis $4,2 \pm 0,2$ og $4,1 \pm 0,2$ etter 6 måneders behandling i gruppe A og gruppe B. Gruppe C som fikk adalimumab som første TNF-hemmer, hadde en DAS28 skår før behandlingsstart på $5,6 \pm 0,3$. Etter seks måneders behandling ble skåren redusert til $3,5 \pm 0,4$.

Kommentar: Denne studien er vurdert til høy kvalitet (tabell 2b). Studien viser at et bytte fra en type TNF-hemmer (infliksimab eller etanercept) til en annen (adalimumab) etter at første TNF-hemmer hadde mistet sin virkning kan ha god klinisk effekt. Oppfølgingstiden etter bytte til adalimumab var imidlertid kun seks måneder. Det kunne derfor ha vært interessant å se om nytteeffekten av adalimumab ville vare lenger enn ved behandling med infliksimab og etanercept i henholdsvis gruppe A og gruppe B.

Horneff 2004 (12)

Formål og metode: Studien omhandler juvenil idiopatisk artritt. Den baserer seg på data fra pasienter som er inkludert i et register som ble opprettet av barnerevmatologer i Tyskland og Østerrike. Hensikten med registeret var prospektivt å monitorere sikkerhet og effekt ved etanercept-behandling av barn. I studien ble data fra 322 pasienter som hadde blitt behandlet ved 36 forskjellige pediatrike revmatologiske sentre analysert. Pasientene hadde vært behandlet med etanercept i mellom en og 48 måneder.

Resultater: Denne studien viste at behandling med etanercept førte til en signifikant forbedring av sykdomsaktiviteten hos de fleste pasientene med juvenil idiopatisk artritt. Imidlertid viste studien også at barn med systemisk juvenil idiopatisk artritt, som er en undergruppe av juvenil idiopatisk artritt, ikke responderte godt på behandlingen. I til sammen 592 behandlingsår ble det rapportert 69 tiffelle av bivirkninger hos 56 pasienter. Behandlingen ble avsluttet hos 53 pasienter, hvorav 25 på grunn av manglende effekt.

Kommentar: Denne studien er vurdert til middels kvalitet, Forfatterne konkluderer med at TNF hemmere åpner nye perspektiver for behandling av juvenil idiopatisk artritt, og kan gi dramatisk bedring hos pasienter med alvorlig, frem til nå intraktabel sykdom. Imidlertid har en mindre erfaring med behandling med TNF-hemmere hos barn sammenlignet med hos voksne pasienter.

Tabell 2a: Oversikt over inkluderte studier som har vurdert effekt av behandling med biologiske legemidler (se evidenstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Studie	Ref.	Datakilde	Ant. pasienter	Intervensjon	Studiedesign
Weaver 2006	(4)	RADIUS (Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention and Utilization Study)	N= 4635 (rapporten inkl. kun pas. som er behandlet med MTX og/eller TNF-hemmere.	MTX (n=941) Etanercept (n=1251) Infliximab (n=120) Etanercept + MTX (n=1783) Infliximab + MTX (n=540)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Listing 2006	(7)	The German biologics register RABBIT	N=1038 (pas. beh. med anakinra ikke tatt med)	Adalimumab (n=255) Etanercept (n=397) Infliximab (n=255) Control (n=265)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Genta 2006	(8)	Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis	N=66	Adalimumab (n=2) Etanercept (n=38) Infliximab (n=26)	Pasientserie med utgangspunkt i et register
Wallenius 2005	(9)	Lokale data, St. Olavs Hospital	N=53	Infliximab (n=29) Etanercept (n=24)	Pasientserie
Van Vollenhofen 2003	(10)	Stockholm TNF α Follow-Up registry (STURE);	N=97	Etanercept+MTX (n=57) Etanercept (n=40)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Wick 2005	(11)	Stockholm TNF α Follow-Up registry (STURE);	N=62	Gr. A: adalimumab etter infliximab (n=27) Gr. B: adalimumab etter etanercept (n=9) Gr. C: adalimumab som første TNF-antagonist (n=26)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Horneff 2004	(12)	Et register som er etabler av barnerevmatologer i Tyskland og Østerrike	N=322	Etanercept	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata

Tabell 2b: Kvalitetsvurdering av studiene omtalt i tabell 2a (se sjekklister for kvalitetsvurdering av kohortstudier¹ og pasientserier² i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			Samlet kvalitetsvurdering	
		Ja	Uklart	Nei		Ikke relevant
Weaver 2006	(4)	2,3,4,5,6,7,8,9		1,10	Høy kvalitet ¹	
Listing 2006	(7)	2,3,4,5,6,8,9		1,7,10	Høy kvalitet ¹	
Genta 2006	(8)	2,3,7	5	1,4,6,9	8	Middels kvalitet ²
Wallenius 2005	(9)	2,3,6,7,9		1,4,5	8	Middels kvalitet ²
Van Vollenhofen 2003	(10)	1,2,3,4,5,8	6,10	7,9		Lav kvalitet ¹
Wick 2005	(11)	2,3,4,5,6,7	10	8	1,9	Høy kvalitet ¹
Horneff 2004	(12)	2,4,7,8		6,10	1,3,5,9	Middels kvalitet ¹

¹ sjekklister for kohortstudier

² sjekklister for pasientserier

5.2.2 Monoterapi versus kombinasjonsbehandling – randomiserte kontrollerte studier

Ofte blir behandling med TNF-hemmere kombinert med metotreksatbehandling. Vi har i del 1 både omtalt studier med monoterapi av TNF-hemmer og kombinasjon av TNF-hemmer og MTX. Det ble ikke foretatt noen direkte sammenligninger av disse to behandlingsformene da det forelå svært få studier som direkte sammenlignet disse. Blant de randomiserte kontrollerte studiene som er inkludert i del 1 var det for hver av de tre medikamentene kun en randomisert kontrollert studie som direkte sammenlignet TNF-hemmer monoterapi med kombinasjonen TNF-hemmer + MTX (5;13;14). Selv om dette er et svakt grunnlag for å konkludere, har vi valgt å oppsummere resultatene her fordi kombinasjonsbehandling med TNF-hemmer + metotreksat ofte blir foretrukket i den kliniske hverdag fremfor behandling med TNF-hemmer alene. Sammenstillingen er kun relevant for revmatoid artritt, da det finnes lite data fra andre sykdommer. Resultatene fra studien Maini 1998 (14) blir imidlertid ikke presentert, fordi mange av resultatene kun ble fremstilt grafisk og de brukte en lavere dose MTX enn i de andre studiene (7,5 mg/uke). I tabell 3 og 4 er resultatene fra monoterapi med TNF-hemmer, MTX monoterapi og kombinasjonsterapi TNF-hemmer + MTX fra begge studiene satt opp ved siden av hverandre (kun endepunkt som det ble gjort meta-analyser på i del 1 av rapporten er tatt med). Beskrivelse av de inkluderte revmatoid artritt-pasientene og baselinedata er gitt i tabell 6 og 8 i rapportens del 1.

I tabell 3 oppsummeres resultatene fra studien Breedveld 2006 (PREMIER) (13). På følgende endepunkt hadde kombinasjonsterapi signifikant bedre effekt enn adalimumab monoterapi: ACR20, ACR50, ACR70 og endring i Sharp skår $\leq 0,5$ etter to år. Det var ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene i antall alvorlige bivirkninger og i kreftsykdom, men med hensyn til alvorlige infeksjoner var det antydning til et høyere antall i gruppen som fikk kombinasjonsterapi (grensesignifikans). Signifikant flere avsluttet behandlingen for tidlig pga mangel på effekt i gruppen med adalimumab monoterapi. Det var ingen signifikant forskjell

mellom gruppene når det gjelder antall pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig pga bivirkninger eller av andre grunner.

Tabell 4 viser resultatene fra Klareskog 2004 (TEMPO) (5). Disse viser at kombinasjonsterapi hadde signifikant bedre effekt enn TNF-monoterapi på følgende endepunkt: ACR20, ACR50, ACR70 og endring i Sharp skår $\leq 0,5$ etter ett år. Det var også signifikant mindre absolutt endring i Total Sharp skår og i "Joint Space Narrowing" i gruppen som fikk kombinasjonsterapi sammenlignet med gruppen som fikk etanercept monoterapi. Det var en tendens til mindre endring i erosjons skår i kombinasjonsgruppen, men denne forskjellen var ikke signifikant (grensesignifikans). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i antall alvorlige bivirkninger, antall alvorlige infeksjoner, antall tilfeller av kreftsykdom, antall pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig pga av mangel på effekt, bivirkninger og av andre grunner. I det siste tilfelle var det en tendens til at det var flere som avbrøt behandlingen for tidlig i etanercept monoterapigruppen (grensesignifikans).

Selv om det er analysert på kun noen få endepunkt i disse studiene, tyder resultatene fra begge studiene at TNF-hemmer + MTX kombinasjonsterapi reduserer sykdomsaktiviteten hos revmatoid artritt pasienter mer effektivt enn ved TNF-hemmer monoterapi.

Tabell 3: Breedveld 2006 (PREMIER); Resultater av 52 ukers behandling med ulike medikamentregimer.

Endepunkt	Adalimumab Monoterapi					MTX Monoterapi					Kombinasjonsterapi					Signifikante forskjeller*
	N	Hendelser	%	CI Low	Ci High	N	Hendelser	%	CI Low	Ci High	N	Hendelser	%	CI Low	Ci High	
ACR20 respons	274	145	52,9	47,0	58,8	257	162	63,0	57,1	68,9	268	196	73,1	67,8	78,4	1, 2, 3
ACR50 respons	274	110	40,1	34,3	46,0	257	118	45,9	39,8	52,0	268	166	61,9	56,1	67,8	2, 3
ACR70 respons	274	70	25,5	20,4	30,7	257	72	28,0	22,5	33,5	268	123	45,9	39,9	51,9	2, 3
Alvorlige bivirkninger	274	92	33,6	28,0	39,2	257	68	26,5	21,1	31,9	268	89	33,2	27,6	38,8	(1), (3)
Alvorlige infeksjoner	274	3	1,1	0,0	2,3	257	7	2,7	0,7	4,7	268	9	3,4	1,2	5,5	(2)
Kreftsykdom	274	4	1,5	0,0	2,9	257	4	1,6	0,0	3,1	268	2	0,7	0,0	1,8	
For tidlig avsluttet behandling pga mangel på effekt	274	52	19,0	14,3	23,6	257	46	17,9	13,2	22,6	268	13	4,9	2,3	7,4	2, 3
For tidlig avsluttet behandling pga bivirkninger	274	26	9,5	6,0	13,0	257	19	7,4	4,2	10,6	268	32	11,9	8,1	15,8	(3)
For tidlig avsluttet behandling pga andre grunner	274	29	10,6	6,9	14,2	257	23	8,9	5,5	12,4	268	20	7,5	4,3	10,6	
Endring i Sharp Score \leq 0.5, 2 år	274	123	44,9	39,0	50,8	257	87	33,9	28,1	39,6	268	163	60,8	55,0	66,7	1, 2, 3

*: 1 = Adalimumab mono vs MTX mono

2 = Adalimumab mono vs kombinasjonsterapi

3 = MTX mono vs kombinasjonsterapi

() angir at resultatet ikke er signifikant på 95 %-nivå, men at det er indikasjon på forskjell (grense-signifikans)

Tabell 4: Klareskog 2004 (TEMPO); Resultater av 52 ukers behandling med ulike medikamentregimer.

Endepunkt	Etanercept Monoterapi					MTX Monoterapi					Kombinasjonsterapi					Signifikante forskjeller*
	N	Hend- elser	%	CI Low	Ci High	N	Hend- Elser	%	CI Low	Ci High	N	Hend- elser	%	CI Low	Ci High	
ACR20 respons	223	169	75,8	70,2	81,4	228	171	75,0	69,4	80,6	231	196	84,8	80,2	89,5	2, 3
ACR50 respons	223	107	48,0	41,4	54,5	228	98	43,0	36,6	49,4	231	159	68,8	62,9	74,8	2, 3
ACR70 respons	223	54	24,2	18,6	29,8	228	43	18,9	13,8	23,9	231	99	42,9	36,5	49,2	2, 3
Alvorlige bivirkninger	223	25	11,2	7,1	15,4	228	27	11,8	7,6	16,0	231	19	8,2	4,7	11,8	
Alvorlige infeksjoner	223	10	4,5	1,8	7,2	228	10	4,4	1,7	7,0	231	10	4,3	1,7	7,0	
Kreftsykdom	223	4	1,8	0,1	3,5	228	1	0,4	0,0	1,3	231	1	0,4	0,0	1,3	
dropout: mangel på effekt	223	16	7,2	3,8	10,6	228	21	9,2	5,5	13,0	231	6	2,6	0,5	4,6	3
dropout: bivirkninger	223	25	11,2	7,1	15,4	228	32	14,0	9,5	18,5	231	24	10,4	6,5	14,3	
dropout: andre grunner	223	12	5,4	2,4	8,3	228	16	7,0	3,7	10,3	231	8	3,5	1,1	5,8	(2)
Endring i Sharp Score <= 0.5, 1 år	212	144	67,9	61,6	74,2	212	121	57,1	50,4	63,7	218	174	79,8	74,5	85,1	1, 2, 3

Endepunkt	Etanercept Monoterapi					MTX Monoterapi					Kombinasjonsterapi					Signifikante forskjeller*
	N	Gj.snitt	Std	CI Low	Ci High	N	Gj.snitt	Std	CI Low	Ci High	N	Gj.snitt	Std	CI Low	Ci High	
Absolutt endring i Total Sharp Score	212	0,52	4,64	-0,1	1,15	212	2,8	12,74	1,08	4,51	218	-0,54	3,5	-1	-0,07	1, 2, 3
Absolutt endring i Erosion Score	212	0,21	3,01	-0,2	-0,61	212	1,68	7,91	0,61	2,74	218	-0,3	2,6	-0,65	0,04	1, 3
Absolutt endring i Joint Space Narrowing	212	0,32	2,34	0	0,63	212	1,12	5,79	0,34	1,9	218	-0,23	1,62	-0,45	-0,02	(1), 2, 3

*: 1 = Etanercept mono vs MTX mono

2 = Etanercept mono vs

kombinasjonsterapi

3 = MTX mono vs kombinasjonsterapi

() angir at resultatet ikke er signifikant på 95 %-nivå, men at det er indikasjon på forskjell (grense-signifikans)

Oppsummering om effektdata: Samlet sett viser analysene av registre at TNF-hemmere har god effekt også i klinisk praksis. Over 5 000 pasienter (322 barn) er behandlet med TNF-hemmere i disse studiene. Effekten er ikke helt på høyde med de resultater som fremgår av randomiserte, kontrollerte studier. Dette kan forklares med at pasientene i klinisk praksis er mer heterogene og at pågående behandling med andre medikamenter vanligvis kontinueres også etter at behandling med TNF-hemmere startes.

Oppfølgingstid i de randomiserte kontrollerte studiene varierte fra 4 uker til 2 år. Foreløpig har ingen av registrene rapportert analyse av data utover en behandlingsvarighet på ca 2-3 år. Dette gjør at det ennå er vanskelig å si noe om langtidseffekter av TNF-hemmerne.

Hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt viste den ene inkluderte studien at behandling med etanercept førte til en signifikant forbedring av sykdomsaktiviteten hos de fleste pasientene med juvenil idiopatisk artritt pasientene. Imidlertid viste studien også at barn med undergruppen systemisk JIA, ikke responderte godt på behandlingen.

Resultater fra to randomiserte kontrollerte samt data fra registrene tyder på at kombinasjonsbehandling med TNF-hemmere og MTX reduserer sykdomsaktivitet mer enn TNF-hemmer monoterapi hos pasienter med revmatoid artritt.

5.3 Sikkerhet / Bivirkninger

5.3.1 Kreftrisiko

Seks studier som har analysert risiko for kreftutviklingen ved TNF-behandling av revmatoid artritt-pasienter, ble inkludert i utredningen (tabell 7 a og b). Tre studier er fra Sverige, og tre er fra USA.

Askling 2005a (15)

Formål og metode: Å vurdere risiko for hematologisk kreftsykdom hos pasienter med revmatoid artritt. Studien sammenligner risiko ved behandling med TNF-hemmere med pasienter på annen behandling. Kreftrisiko er analysert ved å koble data fra tre svenske registre: 1) et register over innlagte RA-pasienter (53 067 pasienter fra 1963) (prevalent RA-kohort), 2) et "tidlig RA"-register (incident kohort), bestående av 3 703 pasienter med nyoppstått sykdom fra ca 1995 (sykdomsvarighet <1 år;) og 3) et "postmarketing surveillance" register (ARTIS) over TNF-behandlede pasienter (inkluderer 4 160 pasienter behandlet med infliximab eller etanercept i perioden 1999 – 2003). Kohorten dekket 80 % av alle TNF-behandlede pasienter med revmatoid artritt i Sverige. Endepunkt var rapportering av hematologisk kreftsykdom. I denne studien ble alle rapporterte lymfom-diagnoser etterprøvet ved direkte kontroll av de patologisk anatomiske funn fra vevsprøver som var tatt. Dataene ble koblet mot krefregisteret i Sverige for å analysere risiko for utvikling av kreft hos pasienter behandlet med TNF-hemmere.

Resultater: I denne studien hadde 11 av 4 160 TNF-behandlede pasienter fått påvist hematologisk kreft, hvorav ni hadde lymfom. Isolert SIR for lymfom var 2,9 (95 % KI 1,3-5,5). Til sammenligning var risiko for lymfom i kohorten av innlagte revmatoid artritt-pasienter 1,9 (95 % KI 1,7-2,1). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i risiko mellom disse populasjonene, RR 1,1 (95 % KI 0,6-2,1). Det var ingen signifikant økning i antall krefttilfelle hos pasientene sett i forhold til oppfølgingstiden. Risikoen for utvikling av

hematologisk kreft hos pasienter med revmatoid artritt i forhold til normalbefolkningen var økt i begge kategorier. Nærmere detaljer framgår av tabell 5.

Tabell 5: Standardisert Innsidens Ratio (SIR) for utvikling av hematologisk kreftsykdom hos pasienter med revmatoid artritt generelt og hos pasienter behandlet med TNF-hemmere sammenlignet med risiko i normalbefolkningen.

Kreftsykdom	Prevalent kohort RA-pas. (SIR)	Incident RA-kohort (tidlig artritt-pas) SIR	TNF-behandlet RA pas SIR
Lymfom	1,9 (KI: 1,7 – 2,1)	2,0 (KI: 1,0 – 3,5)	2,9 (KI: 1,3 – 5,6)
Leukemi	2,1 (KI: 1,7 – 2,5)	2,2 (KI: 0,6 – 5,7)	2,0 (KI: 0,2 – 7,3)
Myelomatose	0,8 (KI: 0,6 – 1,1)		-
Totalt	1,7 (KI: 1,5 – 1,8)	1,6 (KI: 0,9 – 2,6)	2,1 (KI: 1,1 – 3,8)

Kommentar: I denne studien har pasienter som er behandlet med TNF-hemmere i utgangspunktet høyere sykdomsaktivitet enn øvrige RA-pasienter. Oppfølgingstiden er også for kort til å kunne vurdere kreftisiko. Studien er derfor vurdert til lav kvalitet (tabell 7b). Forfatterne konkluderer med at TNF-hemmere ikke ser ut til å ha gitt økt forekomst av kreft. Maksimalt er det en marginal økning. Imidlertid påpeker også forfatterne at observasjonstiden ennå kan være for kort til at senere økt kreftforekomst kan utelukkes. Økt risiko for lymfom kan foreligge hos pasienter med revmatoid artritt uavhengig av behandling med TNF- (16). Dersom økt lymfom-risiko korrelerer med aktiviteten og alvorlighetsgraden av revmatoid artritt, vil pasienter som i klinisk praksis får TNF-hemmere i utgangspunktet kunne ha økt lymfomrisiko

Askling 2005b (17)

Formål og metode: De samme tre svenske registre som nevnt over er benyttet for å vurdere risikoen for utvikling av solid kreftsykdom hos pasienter behandlet med TNF-hemmere.

Resultater: Det ble observert 3 379 tilfelle med solid kreftsykdom hos pasienter i prevalensregisteret, 138 tilfeller i insidens-registeret og 67 tilfeller i TNF-behandlings-kohorten. Risikoen for kreftsykdom var ikke signifikant forskjellig fra normalbefolkningen i noen av kohortene, og det var heller ingen forskjell vurdert ut fra oppfølgingstid i registrene (= sykdomsvarighet). Askling fant ingen forskjell i risiko for solide svulster for pasienter med revmatoid artritt behandlet med TNF-hemmere sammenlignet med øvrige pasienter med revmatoid artritt. Mønsteret for forekomst av ulike kreftdiagnoser skilte seg ikke ut blant de anti-TNF-behandlede pasientene sammenlignet med de to andre studerte kohortene.

Kommentar: I denne studien har pasienter som er behandlet med TNF-hemmere i utgangspunktet høyere sykdomsaktivitet enn øvrige RA-pasienter. Oppfølgingstiden i TNF-kohorten var bare gjennomsnitt 2,3 år som er for kort tid for å vurdere eventuell utvikling av solide svulster. Studien er på dette grunnlaget vurdert til lav kvalitet (tabell 7b).

Geborek 2005 (18)

Formål og metode: Data fra det sydsvenske RA-registeret som omfatter pasienter behandlet med biologiske legemidler ble sammenlignet med data fra andre pasienter med revmatoid artritt i samme region (South Swedish Arthritis Treatment Group = SSATG-kohort) og ble koblet opp mot det svenske kreftregisteret. Det var antatt at 90 % av anti-TNF behandlede

pasienter i regionen var inkludert i registeret. Studien omfattet 757 pasienter med revmatoid artritt behandlet med TNF-hemmere (etanercept eller infliksimab) og 800 pasienter med revmatoid artritt som ikke var eksponert for TNF-behandling i perioden 1999 - 2002. Endepunkter i studien var forekomst av kreftsykdom inkludert lymfom i begge pasientpopulasjoner.

Resultater: 16 anti-TNF-behandlede pasienter utviklet kreftsykdom (1 603 personår), hvorav fem fikk lymfom, mens det i kontrollgruppen ble påvist 69 krefttilfelle, hvorav to lymfomer (3 948 personår). Insidensrater for ulike kreftformer i de to populasjoner fremgår av tabell 6. Alle tilfelle med lymfomsykdom ble bekreftet ved sammenligning med andre kilder.

Tabell 6: SIR for utvikling av ulike krefttyper hos pasienter med revmatoid artritt med og uten behandling med TNF-hemmere

Krefttype	TNF-behandlede SIR	Kontrollgruppe SIR
Lymfom	11,5 (KI: 3,7 – 26,9)	1,3 (KI: 0,2 – 4,5)
Solid kreft	0,79 (KI: 0,4 – 1,42)	1,39 (KI: 1,08 – 1,76)
Røykerelatert kreft	2,2 (KI: 0,7 – 5,1)	2,5 (KI: 1,5 – 3,8)
Leukemi/myelom	-	1,1 (KI: 0,1 – 4,1)
Totalt, kreftsykdom	1,1 (KI: 0,6 – 1,8)	1,4 (KI: 1,1 – 1,1,8)

Kommentar: Pasienter som er behandlet med TNF-hemmere hadde i utgangspunktet høyere sykdomsaktivitet enn øvrige RA-pasienter, og dermed mulig ulik risikoprofil for utvikling av kreftsykdom. Studien er på dette grunnlaget vurdert til lav kvalitet (tabell 7b). Total forekomst av kreftsykdom var ikke signifikant forskjellig fra bakgrunnspopulasjonen. Imidlertid må resultatet fortolkes med forsiktighet pga det lave antall krefttilfelle i gruppen. Geborek og medarbeidere konkluderte med at det kan være flere forklaringer til den observerte forskjell i risiko for lymfom, bl.a at pasienter behandlet med TNF-hemmere hadde mer alvorlig revmatoid artritt enn andre. En annen usikkerhet i denne studien er at de to gruppene ikke er registrert i samme register.

To studier baserer seg på data fra ”National Data Bank for Rheumatic Diseases” (NDB) i USA (Wolfe 2004, Charakravarty 2005). Dette er et åpent register, og databasen omfatter et stort antall pasienter med revmatoid artritt eller artrose (osteoartritt). I alt 908 revmatologer i USA har meldt inn pasienter til registeret. Ved innmelding blir kliniske og sykdomsmessige variable, inkludert tilleggssykdommer registrert. I tillegg meldes opplysninger om pågående / nystartet medikasjon. Senere blir pasientene regelmessig fulgt opp med spørreskjema fra registeret. Det blir innhentet opplysninger både om behandling, sykdomstilstand og evt. nyoppstått kreftsykdom.

Wolfe 2004 (19)

Formål og metode: I studien ble data fra 18 572 NDB-registrerte pasienter med revmatoid artritt fulgt opp for perioden januar 1999 tom juni 2002. Formålet var å studere lymfomrisiko sammenlignet med en kontroll-populasjon, og relatert til det aktuelle behandlingsregimet.

Resultater: I alt 9 162 av de registrerte pasienter var behandlet med TNF-hemmere i median 1,3 år (0,1-4,5 år). Øvrige pasienter hadde fått behandling med MTX (n=5 593) eller andre DMARDs. Validering av opplyste kreftdiagnoser i NDB-registeret ble gjort ved kontrollspørsmål til pasienten, stilt ved telefonisk henvendelse fra helsepersonell tilknyttet

registeret. I tillegg ble det innhentet supplerende opplysninger fra behandlende revmatolog eller fra tilgjengelige journalopplysninger i spesialisthelsetjenesten, inkludert patologisk anatomiske funn. Forfatterne opplyser at lymfomdiagnosen kunne valideres hos 83 % av tilfellene. Hos de øvrige var sannsynligheten for korrekt diagnose estimert til >90 %.

Tjueni pasienter utviklet lymfom, noe som ga en SIR på 1,9 (95 % KI 1,3 – 2,7) for hele populasjonen. Ni av 6 465 pasienter behandlet med infliximab fikk påvist lymfom (SIR 2,6; 95 % KI 1,4-4,0), mens åtte av 3 381 pasienter behandlet med etanercept fikk lymfomdiagnose (SIR 3,8; 95 % KI 1,9-7,5). Pasienter som utviklet lymfom var signifikant eldre, hadde høyere komorbiditet, høyere utdanning, og menn var mer utsatt enn kvinner. Risikoestimaterne var justert for alder og kjønn, men ikke for varighet eller alvorlighet av revmatoid artritt eller kormobiditet.

Kommentar: Studien gir usikkerhet om endepunktet lymfom fordi antall pasienter registrert med diagnosen er basert på positive rapporteringer fra pasientene om kreftdiagnosen. En underrapportering fra pasientene er derfor mulig, men også en overrapportering er mulig siden validering av diagnosen ikke har vært god. Studien er på dette grunnlaget vurdert til lav kvalitet (tabell 7b).

Forfatterne konkluderer med at den økte forekomsten av lymfomer i gruppen som fikk TNF-hemmer behandling kan skyldes økt lymfom-risiko i utgangspunktet ved høy revmatoid artritt aktivitet, slik også andre studier tyder på. Det har imidlertid ikke vært mulig å justere resultatene vha ”propensity skår” (= confounding by indication). På den annen side kunne man heller ikke utelukke at mer aggressiv behandling med TNF-hemmere kunne ha redusert sykdomsaktiviteten og dermed også lymfom-risikoen i den aktuelle gruppe av revmatoid artritt-pasientene.

Denne studien gir ikke svar på om TNF-hemmere gir økt lymfom-risiko ved revmatoid artritt, men det er verdt å merke seg at resultatene samsvarer godt med resultatene til Askling 2005a, selv om denne har et bedre design og er bedre validert mhp lymfomdiagnoser.

Chakravarty 2005 (20)

Formål og metode: Ved hjelp av data fra NDB-registeret i USA for perioden januar 1999 til januar 2003 er det gjort en sammenligning av endepunkter fra pasienter med revmatoid artritt. Pasienter med artrose ble benyttet som kontrollpasienter. Hovedendepunkt var rapportering av ikke-melanome hudkreft-tilfelle (basalcellecarcinom og plateepitelcarcinom). Hensikten var å belyse forekomst og mulige risikofaktorer for disse kreftformer ved revmatoid artritt, samt å vurdere en eventuell sammenheng med immunosuppressiv behandling, inkludert TNF-hemmere. Validering av ikke-melanom hudkreft ble gjort gjennom telefonintervju til pasienter som oppga å ha fått slik diagnose. Ytterligere forsøk på validering gjennom objektive data ble ikke gjort. Likevel ble det estimert at påliteligheten i de opplyste kreftdiagnoser var omkring 94 %.

Resultater: 15 789 revmatoid artritt pasienter ble sammenlignet med 3 639 pasienter med artrose i studien. Studien har multiple analyser, men mangler resultater i absolutte verdier og gir kun opplysning om relative verdier. Det mangler også informasjon om antall pasienter eksponert for TNF-behandling. Det ble påvist 738 nye hudkreft-tilfelle (ikke-melanom hudkreft) blant revmatoid artritt-pasientene og 204 nye tilfelle hos artrosepasientene. Multivariat analyser konkluderte med en hazard risiko (HR) for utvikling av ikke-melanom hudkreft på 1,19 (p=0,042) for revmatoid artritt-pasienter sammenlignet med

artrosepasientene. Risikoen for malignitet var ikke signifikant assosiert til revmatoid artritt-pasientenes funksjonsnivå (HAQ; HR 0,91 (p=0,216)). Studien konkluderer med en ikke-signifikant økning i risiko for ikke-melanom hudkreft blant pasienter behandlet med TNF-hemmere (vurdert under ett) i revmatoid artritt-gruppen (HR 1,24, p=0,089). Derimot var risikoen nærmere fordoblet ved kombinasjonsbehandling med TNF-hemmer + MTX (HR 1,97, p=0.001).

Kommentar: Tilnærmingen i studien gir usikkerhet om endepunktet hudkreft fordi diagnosen har hatt utgangspunkt i positive rapporteringer fra pasientene om kreftdiagnosen. Studien har derfor sannsynligvis ikke fanget opp alle pasientene, men kan også ha overrapportert kreft hos pasienter hvor diagnosen ikke har vært godt nok validert. I studien er det ikke skilt mellom forekomst av basalcellecarcinom og plateepitelcarcinom hos pasientene. Den har ikke kunnet kontrollere for andre årsaker til hudkreftutvikling, som f.eks eksponeringsgrad for sol, og det har heller ikke vært justert for behandlingsvarighet eller dose av TNF-hemmer. Grunnet for rapportering er beheftet med risiko både for over- og underrapportering av krefttilfeller og gjør derfor at studien ikke er egnet til å gi noen sikre konklusjoner om risiko for utvikling av hudkreft ved behandling av revmatoid artritt med TNF-hemmere. Studien er på dette grunnlaget vurdert til lav kvalitet (tabell 7b).

Schiff 2006 (3)

Formål og metode: Denne studien er basert på kumulative data fra kliniske utprøvningsstudier med adalimumab, åpne forlengelsesstudier av disse, samt rapporterte data fra et "US postmarketing surveillance"-register i regi av FDA for perioden desember 2002 – tom juni 2005. I denne studien ble det observert forekomst av lymfom blant adalimumab-eksponerte pasienter sammenlignet med forventet lymfomrate i den generelle befolkning, justert for alder og kjønn. Mer enn 300 pasienter hadde mer enn 5 års eksponering til adalimumab. Endepunkter var forekomst av alvorlige infeksjoner, inkludert tuberkulose, lymfomer, demyeliniserende tilstander, SLE- og lupus-lignende tilstander og hjertesvikt blant pasientene.

Resultater: Studien omfattet 10 050 pasienter som samlet var eksponert for TNF-behandling i 12 506 pasientår. SIR for lymfomutvikling hos adalimumab-behandlede pasienter var 3,19, konsistent med tidligere rapporterte data for pasienter med revmatoid artritt uten behandling med TNF-hemmere (16;21-23).

Kommentar: Studien er vurdert til middels kvalitet (tabell 7b). Økt lymfomrisiko er forenlig med den økte lymfomrisiko som er observert i TNF-naive pasientpopulasjoner med tilsvarende sykdomsaktivitet. Langsiktig lymfomrisiko kan man ikke si noe sikkert om ut fra denne studien.

Tabell 7a: Oversikt over studier som belyser kreftrisiko ved behandling med biologiske legemidler (se evidenstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Studie	Ref.	Datakilde	Ant. pasienter	Intervensjon	Studiedesign
Askling 2005a (hematologisk krefte)	(15)	Nasjonalt populasjonsbasert register i Sverige	<u>Gruppe 1:</u> Sykehusinnlagte RA: n=53067 <u>Gruppe 2:</u> Tidlig RA: n=3703 <u>Gruppe 3:</u> TNF-behandlede RA: n=4160	TNF-hemmere gruppe: adalimumab, etanercept eller infliksimab	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Askling 2005b (annen krefte)	(17)	Nasjonalt populasjonsbasert register i Sverige	<u>Gruppe 1:</u> Sykehusinnlagte RA: n=53067 <u>Gruppe 2:</u> Tidlig RA: n=3703 <u>Gruppe 3:</u> TNF-behandlede RA: n=4160	TNF-hemmere gruppe: adalimumab, etanercept eller infliksimab	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Geborek 2005	(18)	- "South Swedish arthritis treatment group" (SSATG) - Det svenske krefteregisteret	N=1557	TNF-hemmere gruppe: Etanercept: (n=226) Infliksimab: (n=531) (Andre RA n=800)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Wolfe 2004	(19)	"National databank for rheumatic diseases" (NBD)	N=18572	MTX (n=5593) Ikke MTX /ikke biol. Med. (n=4474) Infliksimab (n=6433) Etanercept (n=2729)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Charakravarty 2005	(20)	"National databank for rheumatic diseases" (NBD)	N=15784 RA pasienter	TNF-hemmere gruppe: adalimumab, etanercept og infliksimab	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Schiff 2006	(3)	- "Clinical trial safety database" (Act trial, ReAct trial) - "US postmarketing safety database" (voluntary reports)	- Clinical trial database: n=10 050 - US postmarketing safety database: N=78 522 patients years	Adalimumab	Kohortstudie med utgangspunkt i bivirkningsdatabase

Tabell 7b: Kvalitetsvurdering av studiene presentert i tabell 7a (se sjekklister for kvalitetsvurdering av kohortstudier¹ i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?				Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei	Ikke relevant	
Askling 2005a (hematologisk kreft)	(15)	2,10		1,3,4,5,6,8,9	7	Lav kvalitet ¹
Askling 2005b (annen kreft)	(17)	2,10		1,3,4,5,6,8,9	7	Lav kvalitet ¹
Geborek 2005	(18)	2,10		1,3,4,5,6,7,8,9		Lav kvalitet ¹
Wolfe 2004	(19)	2,3,4,6		1,5,7,8,9,10		Lav kvalitet ¹
Charakravarty 2005	(20)	2,3,4,9		1,5,6,7,8,10		Lav kvalitet ¹
Schiff 2006	(3)	2,4,5,6	8	7,9,10	1,3	Middels kvalitet ¹

¹ sjekklister for kohortstudier

Oppsummering om risiko for kreft: seks studier har analysert kreftutvikling ved TNF-behandling. Disse studiene inkluderte til sammen over 20 000 pasienter som har vært behandlet 1-2 år med TNF-hemmere.

Studiene konkluderte med at det er ingen eller meget moderat økning i risiko for hematologisk kreft ved behandling med TNF-hemmere. Kreftisiko er først og fremst vurdert i forhold til revmatoid artritt-pasienter som ikke har fått TNF-behandling. Pasienter med revmatoid artritt har i utgangspunktet noe økt risiko for kreft, og denne risikoen antas å være høyere for pasienter med alvorlig sykdom. Da det er først og fremst disse pasientene som får behandling med TNF-hemmere kan direkte sammenligninger med andre revmatoid artritt-pasienter bli misvisende (selv etter justering for forskjeller i risiko). Det er nødvendig med flere studier som følger opp pasientene over lengre tid og som har god validering av kreftdiagnose før man kan konkludere mer endelig.

En studie konkluderte med at TNF-behandling ikke ser ut til å øke risiko for solide svulster. Risiko for utvikling av solide svulster tar imidlertid lang tid å avsløre (10-15 år), som f.eks vist vedlang tids immunsuppressiv behandling etter transplantasjoner. Pasientene med revmatoid artritt har derfor ikke vært behandlet tilstrekkelig lenge med TNF-hemmere til at en har kunnet foreta meningsfulle analyser. Disse studiene gir derfor ingen ytterligere informasjon om kreftisiko sammenlignet med de randomiserte kontrollerte studiene. Registrene kan imidlertid revurdere kreftisiko etter hvert som flere pasienter har vært behandlet over lengre tid.

5.3.2 Infeksjoner

Fire inkluderte publikasjoner har estimert risiko for infeksjoner, inkludert tuberkulose (TB) ved behandling med TNF-hemmere (Tabell 8a og b). Blant disse er studien til **Schiff 2006** (se omtale over), som kun omfatter behandling med adalimumab. Databasen for bivirkninger i de kliniske studiene omfattet 10 050 pasienter og 12 506 pasientår med behandling, mens ”postmarketing surveillance”-databasen omfattet pasienter behandlet med adalimumab i USA

i tidsrommet desember 2002-juni 2005 (78 522 pasientår). Forekomst av alvorlige infeksjoner var 5,1 per 100 pasientår, hvorav fire tilfeller av histoplasmose. Forekomsten av tuberkulose var 1,3 per 100 pasientår før rutinemessig screening ble innført og 0,33 per 100 pasientår etter screening. Reaktivering av latent tuberkulose har vært et sentralt spørsmål ved behandling med TNF-hemmere, og screening, eventuelt behandling av latent tuberkulose ble derfor anbefalt før oppstart med TNF-hemmer fra 2001. Det ble imidlertid ikke gjort noen sammenligning av risikoen for å utvikle tuberkulose ved behandling med adalimumab sammenlignet med normalbefolkningen eller ikke-TNF-hemmer behandlede pasienter med revmatoid artritt.

I studien **Askling 2005c** (24) ble relativ risiko for utvikling av tuberkulose blant TNF-hemmer-behandlede (etanercept eller infliksimab) pasienter med revmatoid artritt, sammenlignet med pasienter med revmatoid artritt som ikke hadde fått slik behandling og også med den øvrige svenske populasjonen. Studien inkluderte nesten 5 000 pasienter med revmatoid artritt. Resultatene viste at de sykehusinnlagte RA-pasientene i utgangspunktet hadde en økt risiko for å utvikle tuberkulose sammenlignet med den øvrige sykehusinnlagte populasjonen. (RR 2,0; 95 % KI 1,2-3,4). Pasienter som ble behandlet med TNF-hemmere hadde imidlertid opp til fire ganger høyere risiko for å utvikle tuberkulose sammenlignet med revmatoid artritt pasienter som ikke hadde fått slik behandling (RR 4,0, 95 % KI 1.3-12). Den økte risiko for utvikling av tuberkulose ved behandling med TNF-hemmer gjaldt både for etanercept og infliksimab.

To spanske studier har sett på risikoen for utvikling av tuberkulose ved behandling med TNF-hemmere, og effekten av relevante screening-tiltak i forkant av oppstart med behandling. Studien fra **Gomez-Reino** og medarbeidere (25) baserer sine analyser på data fra BIOBADASER, som er et spansk register over bivirkninger forårsaket av behandling med biologiske medikamenter ved revmatiske sykdommer. Syttien sentra hadde rapportert inn data på 1 578 behandlinger med infliksimab (86 %) eller etanercept (14 %) på 1 540 pasienter. Resultatene viste at behandling med infliksimab var assosiert med en klart økt risiko for utvikling av tuberkulose (RR 19,9; 95 % KI 16,2-24,8 i 2000 og 11,7; 95 % KI 9,5-14,6 i 2001), sammenlignet med risikoen hos revmatoid artritt-pasienter som ikke hadde fått behandling med TNF-hemmer. 59 % av de revmatoid artritt pasientene som utviklet tuberkulose fikk diagnosen inne tre måneder etter behandlingstart. I en senere studie så **Carmona** og medarbeidere (26) på risikoen for utvikling av tuberkulose hos revmatoid artritt-pasienter etter at det var innført screeningtiltak for å avsløre risikopasienter før oppstart med behandling med TNF-hemmere. Denne studien viste at risikoen var redusert betydelig og var på nivå med revmatoid artritt-pasienter uten TNF-hemmende behandling. Disse studiene indikerer at det er svært viktig å gjennomføre screening og behandling for tuberkulose før behandlingsoppstart.

I studien **Listing 2005** (27) tok man utgangspunkt i det tyske RABBIT-registeret for behandling av revmatoid artritt pasienter med biologiske medikamenter. Formålet var også å beregne insidensen av alvorlige og mindre alvorlige infeksjoner hos revmatoid artritt pasienter som starter opp behandling med biologiske medikamenter og sammenligne disse tallene med tall fra pasienter som mottar tradisjonell behandling. Data var tilgjengelig for 512 revmatoid artritt pasienter som fikk behandling med etanercept, 346 pasienter som fikk behandling med infliksimab og 601 kontroll-pasienter som fikk behandling med tradisjonelle DMARDs. Resultatene viste at pasienter som ble behandlet med biologiske medikamenter hadde en høyere a priori risiko for utvikle infeksjoner. Imidlertid antyder dataene at denne risikoen var ytterligere økt når de fikk behandling med TNF-hemmere. Sammenlignet med kontrollene var den relative risikoen for å utvikle alvorlige infeksjoner blant pasienter som ble

behandlet med etanercept 2,2 (95 % KI, 0,9-5,4) og blant pasienter som ble behandlet med infliksimab 2,1 (95 % KI, 0,8-5,5).

Tabell 8a: Oversikt over studier som har sett på risiko for infeksjoner ved bruk av biologiske legemidler (se evidenstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Studie	Ref.	Datakilde	Ant. pasienter	Intervensjon	Studiedesign
Schiff 2006	(3)	- "Clinical trial safety database" (Act trial, ReAct trial) - "US postmarketing safety database" (voluntary reports)	- Clinical trial database: n=10 050 - US postmarketing safety database: N=78 522 patients years	Adalimumab	Kohortstudie med utgangspunkt i bivirkningsdatabase
Askling 2005c	(24)	Swedish nationwide and population-based registers	N=36115	TNF-gruppe: Etanercept (n=983) Infliksimab (n=1565)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Gomez-Reino 2003	(25)	BIOBADASER (Base de datos de productos biologicos de a sociedad Espanola de Rheumatologica)	N=1540	Infliximab= 1357 påbegynte behandlinger Etanercept= 221 påbegynte behandlinger	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Carmona 2005	(26)	BIOBADASER	N=2833	Adalimumab Etanercept Infliximab	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Listing 2005	(27)	"German Biologics Register"	N=1459 (pts behandlet m anakinra ikke tatt med)	Etanercept (n=512) Infliksimab (n=346) Kontroller (n=601)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata

Tabell 8b: Kvalitetsvurdering av studiene i tabell 8a (se sjekkliste for kvalitetsvurdering av kohortstudier¹ i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?				Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei	Ikke relevant	
Askling 2005c	(24)	2,8	6	1,3,4,5	7,9,10	Lav kvalitet ¹
Gomez-Reino 2003	(25)	2,4,5,6,8			1,3,7,9,10	Middels kvalitet ¹
Carmona 2005	(26)	1,2,3,4,8	5,6		7,9,10	Middels kvalitet ¹
Listing 2005	(27)	2,3,4,5,8,9	6	1,7,10		Høy kvalitet ¹

¹ sjekkliste for kohortstudier

Oppsummering om infeksjoner: Fem studier har analysert risikoen for infeksjoner (inkludert tuberkulose). En studie er av høy kvalitet, to av middels kvalitet og en av lav kvalitet. Samlet inkluderer disse over 15 000 pasienter behandlet med TNF-hemmere over 1-3 år. Samlet sett viser resultatene fra studiene at behandling med TNF-hemmere øker risiko for å utvikle infeksjoner, inklusiv tuberkulose. Rutinemessig TB-screening før oppstart av behandling reduserer risikoen for denne infeksjonen betraktelig.

5.3.3 Hjertesykdom

En studie analyserte risiko for hjertesykdom blant revmatoid artritt-pasienter som ble behandlet med TNF-hemmere basert på data fra ”The South Swedish Arthritis Treatment Group” (SSATG) registeret (**Jacobsen 2005** (28); tabell 9 a og b). Totalt 531 revmatoid artritt pasienter i registeret som hadde blitt behandlet med enten etanercept eller infliksimab i tidsrommet mellom 2. februar 1999 og 31. desember 2001 og som ikke hadde tidligere innleggelse på sykehus pga hjertekar-sykdommer ble inkludert i studien. De TNF-behandlede pasientene ble sammenlignet med en gruppe pasienter fra et RA-register (n=543) etablert i 1997 i Skåne over pasienter som ikke ble eksponert for TNF-behandling og hvor ingen av pasientene hadde hatt tidligere sykehusinnleggelse pga av hjertekar-sykdommer. Den totale gruppen av pasienter (n=983) ble så koblet mot det nasjonale pasientregisteret og dødårsaksregisteret. Resultatene fra denne studien viste at alders- og kjønnsjustert innsidensrate for første tilfelle av hjertekar-sykdom i gruppen av pasienter som hadde blitt behandlet med TNF-hemmere var 14/1000 pasientår (95 % KI 5,7-22,4). Til sammenligning var det samme tallet 35,4/1000 pasientår i gruppen av ubehandlede pasienter (95 % KI 16,5-54,4).

Resultatene fra denne studien antyder altså at risikoen for å utvikle hjertekar-sykdommer er lavere blant revmatoid artritt-pasienter som ble behandlet med TNF-hemmere sammenlignet med andre revmatoid artritt-pasienter. Resultatet fra denne studien styrker dermed hypotesen om at kronisk betennelse kan være en medvirkende årsak til utvikling av hjertekar-sykdommer. I studien **Schiff et al (2006)** ble frekvensen av nyoppstått hjertesvikt rapportert til 0,3 % av pasientene i overvåkningsregisteret. Det er ikke oppgitt om dette var hyppigere enn forventet i befolkningen, men det var ingen prosentvis økning av hjertesviktraten blant adalimumab-behandlede pasienter ilt en observasjonsperiode på 2,5 år (mellom to registreringstidspunkt; 2002 og 2005). På en annen side finnes det studier som rapporterer økende hjertesvikt som en mulig bivirkning ved behandling med TNF-hemmer (29;30). Det kan således være at TNF-hemmere ikke bidrar til utvikling av hjerte-karsykdommer, men at de kan forverre en etablert hjertesvikt.

Tabell 9a: Oversikt over studier som har vurdert risiko for hjertekar-sykdom ved behandling med biologiske legemidler (se evidenstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Study	Ref.	Datakilde	N	Intervention	Studiedesign
Jacobsen 2005	(28)	“The South Swedish Arthritis Treatment Group” (SSATG) register	N=983 (N=531 behandlet med TNF-hemmere)	Etanercept og infliksimab	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata
Schiff 2006	(3)	- “Clinical trial safety database” (Act trial, ReAct trial) - “US postmarketing safety database” (voluntary reports)	- Clinical trial database: n=10 050 - US postmarketing safety database: N=78 522 patients years	Adalimumab	Kohortstudie med utgangspunkt i bivirkningsdatabase

Tabell 9b: Kvalitetsvurdering av studiene i tabell 9a (se sjekkliste for kvalitetsvurdering av kohortstudier¹ i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			Ikke relevant	Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei		
Jacobsen 2005	(28)	2,6,8,9		1,3,4,5,10	7	Middels kvalitet ¹
Schiff 2006	(3)	2,4,5,6	8	7,9,10	1,3	Middels kvalitet ¹

¹ sjekkliste for kohortstudier

5.3.4 Demyelinisering

TNF er mediator for inflammasjon også ved multipel sklerose (MS). I eksperimentelle studier er TNF funnet å være involvert ved patogenesen som fører til demyelinisering. Vi identifiserte en studie (**Mohan 2001** (31)) som har fokus på mulig sammenheng mellom TNF-eksponering og utvikling av MS-lignende symptomer hos pasienter med bl.a. revmatoid artritt, psoriasis artritt og juvenil revmatoid artritt (Tabell 10a og b). Studien er basert på rapportering til FDAs bivirkningsdatabase. Det er ikke oppgitt når databasen ble opprettet, men 19 pasienter med MS eller MS-lignende symptomer blant 77 152 TNF-behandlede pasienter ble identifisert. For 11 av 17 pasienter ble det rapportert helt (n=4) eller delvis (n=7) bedring av symptomer ved avslutning av TNF-behandlingen. Fire pasienter rapporterte vedvarende nevrologiske symptomer, og for tre pasienter var det ikke informasjon om symptomer. På bakgrunn av disse data er det per i dag ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner om en evt. risiko for demyeliniserende sykdom ved behandling med TNF-hemmere.

Tabell 10a: Studie som har vurdert risiko for utvikling av demyeliniserende sykdom ved behandling med TNF-hemmere (se evidenstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Studie	Ref.	Datakilde	N	Intervensjon	Studiedesign
Mohan 2001	(31)	- "Food and drug administration" (FDA) - "Adverse events reporting system" (AERS database)	N=20 (3 pts med ukjent diagnose)	Etanercept og infliksimab	Kasuistikker med utgangspunkt i bivirkningsdatabase

Tabell 10b: Kvalitetsvurdering av studien i Tabell 10a (se sjekkliste for kvalitetsvurdering av pasientserier² i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			Ikke relevant	Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei		
Mohan 2001	(31)	3,6,7	4	5,9	1,2,8	Høy kvalitet ²

² sjekkliste for pasientserier

5.3.5 Skadevirkning av TNF-hemmere ved graviditet

En studie (Katz 2004 (32)) som vurderte utfall av svangerskap hos kvinner som ble behandlet med infliksimab ble vurdert (tabell 11a og b). Data ble hentet fra en bivirkningsdatabase drevet av firmaet som markedsfører infliksimab og hvor helsearbeidere og pasienter selv rapporterte inn oppståtte bivirkninger (både fra Europa og USA). Data var tilgjengelig for totalt 96 svangerskapsutfall hvor kvinnen var blitt direkte eksponert for infliksimab rett før og/eller etter befruktning. Pasientene ble behandlet for følgende sykdommer: Crohn's sykdom (85 %), revmatoid artritt (8 %), juvenile revmatoid artritt (2 %), ulcerøs kollitt (1 %) og ukjent diagnose (3 %). Av de 96 svangerskapene førte 64 svangerskap til 68 levende fødsler (4 tvillingpar). I tillegg var det 14 spontanaborter og 18 induserte aborter. Disse tallene avviker ikke fra forventet svangerskapsutfall i den vanlige amerikanske befolkningen eller blant pasienter med Crohn's sykdom, som ikke har vært eksponert for infliksimab rett før eller under svangerskapet. Videre var det fem rapporterte tilfelle av nyfødte med komplikasjoner, hvorav ett barn som ble født i uke 24 døde. Forfatterne konkluderer med at data fra denne databasen ikke påviste negative effekter av infliksimab på svangerskapet, men likevel at flere studier er nødvendige for å utelukke risikofaktorer.

Det er flere svakheter ved denne studien. Blant annet baserer denne databasen seg kun på frivillig rapportering til legemiddelfirmaet ved oppståtte bivirkninger i svangerskapet og det vil derfor kunne være en skjevhet i hvilke hendelser det blir meldt fra om. Videre er mye av rapporteringen mangelfull. Blant annet er opplysning om sykdomsaktivitet og samtidig bruk av andre medikamenter ved befruktningstidspunktet hos mange av pasientene med Crohn's sykdom ikke godt nok dokumentert, noe som gjør det vanskelig å beregne hvilken effekt disse variablene kan ha på svangerskapsutfallet. I 35 av 131 graviditeter hvor kvinnen var blitt behandlet med infliksimab, var utfallet ukjent grunnet mangelfull rapportering.

Tabell 11a: Studie med vurdering av skadevirkning av TNF-hemmere ved bruk under graviditet (se evidenstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Study	Ref.	Datasource	N	Intervention	Studiedesign
Katz 2004	(32)	En bivirkningsdatabase (opprettholdt av firmaet som markedsfører infliksimab)	N=96.	Infliksimab	Data fra bivirkningsdata base

Tabell 11b: Kvalitetsvurdering av studien omtalt i tabell 11a (se sjekklister for kvalitetsvurdering av kohortstudier¹ i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?				Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei	Ikke relevant	
Katz 2004	(32)	8		1,2,3,4,5,6,9,10	7	Lav kvalitet ¹

¹sjekklister for kohortstudier

5.3.6 Generelle bivirkninger ved bruk av TNF-hemmere

Legemiddelmyndighetene i de fleste land har ansvar for overvåkning av bivirkninger ved bruk av legemidler. Hetland og medarbeidere (33) har i en studie fokusert på både generelle og alvorligere komplikasjoner ved behandling med TNF-hemmere (Tabell 12a og b). Denne studien har tatt utgangspunkt i det danske registeret for biologisk behandling (DANBIO), som

har eksistert siden 2000. Det angis å dekke rundt 90 % av pasienter som er behandlet med slike legemidler i Danmark. Registeret er basert på frivillig deltagelse. Det foreligger analyser av 419 pasienter, som i gjennomsnitt har vært behandlet i 39 uker. Totalt var 87 % av pasientene i dette registeret behandlet med infliksimab og 13 % med etanercept. I alt 10 % av pasientene hadde ikke revmatoid artritt. Infeksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner var de vanligst rapporterte alvorlige bivirkninger. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var 12,5 per 100 pasientår, og for alle bivirkninger 180 per 100 pasientår. Tiden fra behandlingsstart og til alvorlig bivirkning ble observert varierte fra 0 - 126 uker, med median tid på 23 uker. Alvorlige bivirkninger som var klassifisert som relatert til eller mulig relatert til TNF-behandling var hypersensitivitetsreaksjoner, infeksjoner, kardiologiske symptomer og kreft. Sammenlignet med rapporteringer til legemiddelmyndighetene inneholdt databasen dobbelt så mange registreringer av alvorlige bivirkninger.

Fortolkning: Basert på observasjonsdata fra vanlig klinisk praksis, ser det ut for at behandling med TNF-hemmere kan være beheftet med flere bivirkninger av generell karakter enn det som blir rapportert i RCTer. Imidlertid trenger denne studien bekræftelse fra andre studier av samme slag.

Tabell 12a: Studie som vurderer generelle bivirkninger ved behandling med TNF-hemmere (se evidenstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Studie	Ref.	Datakilde	N	Intervensjon	Studiedesign
Hetland 2005	(33)	Dansk database for biologiske medikamenter (DANBIO)	N=419	Etanercept og infliksimab 13 % / 87 %	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata

Tabell 12b: Kvalitetsvurdering av studien omtalt i tabell 12a (se sjekklister for kvalitetsvurdering av kohortstudier¹ i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?				Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei	Ikke relevant	
Hetland 2005	(33)	2,4,8	6	7	1,3,5,9,10	Medium kvalitet ¹

¹ sjekklister for kohortstudier

5.4 Medikamentoverlevelse

Med medikamentoverlevelse menes i hvor stor grad et medikament fortsatt blir brukt hos pasientene over tid. Årsaker til kort medikamentoverlevelse er ofte manglende effekt eller hyppige bivirkninger. En studie (**Zink 2005** (34)) omhandler medikamentoverlevelse (Tabell 13a og b). I denne studien ble data fra 1 453 revmatoid artritt pasienter fra den tyske databasen for biologiske medikamenter (RABBIT) behandlet med etanercept, infliksimab eller tradisjonelle DMARDs analysert. Resultatene viste her at fortsettelse av behandling med biologiske legemidler er mindre sannsynlig i klinisk praksis enn i randomiserte kontrollerte studier, men mer sannsynlig enn hos sammenlignbare pasienter som blir behandlet med tradisjonelle DMARDs. Fortsatt behandling med etanercept eller infliksimab etter 12 måneder var nesten likt: etanercept 68,6 % (95 % KI 62 – 75 %) og infliksimab 65,4 % (95 % KI 58 – 73 %). TNF-hemmere gitt i kombinasjon med metotreksat eller en annen DMARD hadde høyere medikamentoverlevelse enn TNF-monoterapi.

Tabell 13a: Studie som omtaler medikamentoverlevelse ved behandling med TNF-hemmere (se evidensstabell i vedlegg 5 for mer detaljert studiebeskrivelse):

Studie	Ref.	Datakilde	Ant. Pasienter	Intervensjon	Studiedesign
Zink 2005	(34)	"German Biologics Register" (RABBIT)	N=1453 (anakinra er ikke tatt med)	Etanercept (n=511) Infliximab (n=343) Kontroller (n=599)	Kohortstudie med utgangspunkt i registerdata

Tabell 13b: Kvalitetsvurdering av studien omtalt i tabell 13a (se sjekklister for kvalitetsvurdering av kohortstudier¹ i vedlegg 3).

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?				Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei	Ikke relevant	
Zink 2005	(34)	2,4,5,8,9	6,10	1,3,7		Høykvalitet ¹

¹ sjekklister for kohortstudier

5.5 Pasienterfaringer

En studie (**Marshall 2004** (35)) som omhandlet pasienterfaringer og involverte 17 pasienter ble identifisert. Alle pasienter som hadde fått behandling med TNF-hemmere (etanercept eller infliximab) på en revmatologisk avdeling i Newcastle fikk tilbud om å delta i fokus grupper. Formålet var å undersøke pasientenes erfaringer og holdninger til behandling med TNF-hemmere. Dessuten ble det fokusert på prosessen de måtte gjennom før behandlingstart. I disse gruppene var det fem tema som utkrystalliserte seg: forventninger knyttet til behandlingen, erfaringer og effekten av behandlingen, bekymringer knyttet til å bli behandlet med nye legemidler, synspunkter rundt evalueringprosessen før man fikk starte behandlingen (jfr. Retningslinjer fra British Society for Rheumatology Biologics Registry (BSR BR)) og kostnader ved behandlingen. Resultatene fra studiene viste blant annet at pasientenes erfaringer med anti-TNF-terapi var god, spesielt med hensyn til fysisk funksjon og velvære, men at den likevel ikke levde opp til de høye forventningene mange pasientene hadde i forkant av behandlingen. Prosessen i forhold til vurderingen av behandlingsindikasjon i henhold til aktuelle retningslinjer medførte også en del engstelse. Slike kvalitative studier er viktige for å øke forståelsen av hvilken effekt behandling med TNF-hemmere har for pasienter med revmatoid artritt, men denne studien er liten og erfaringene representerer en liten og mulig selektert populasjon.

6 Diskusjon

For å gi et bredere kunnskapsgrunnlag av nytteeffekt og sikkerhet / bivirkninger av TNF-hemmere har vi i denne delen av rapporten vurdert data fra kohortstudier med utgangspunkt i registerdata. Klinisk effekt av behandling med TNF-hemmere kommer frem ved vurdering av medikamentenes effekt og bivirkninger slik som diskutert nedenfor. I tillegg vil helseøkonomiske vurderinger, som vil bli omtalt i rapportens del 3, være av betydning. Da studiedesign for randomiserte kontrollerte studier og registerstudier er veldig forskjellig er det vanskelig å foreta direkte sammenligninger av resultatene på studiene inkludert i denne delen av rapporten og i del 1 av rapporten. Likevel kan en med dette i minne stille resultatene fra de forskjellige studietypene opp mot hverandre og diskutere resultatene.

Fordelene ved studier som baserer seg på registre er først og fremst at de gir mulighet for å analysere effekter og bivirkninger ved behandling med TNF-hemmere i vanlig klinisk praksis. Slike studier har også mulighet for lengre oppfølging enn de randomiserte kontrollerte studiene. De inkluderer oftest flere pasienter, samt pasienter innen et større aldersspekter og som har mer heterogen sykdomstilstand (f. eks ulik sykdomsgrad, bi-diagnoser og ko-medikasjon) enn i RCTer. Dette gjør det mulig å kunne oppdage sjeldnere utfall av behandlingen. Sammenlignet med randomiserte kontrollerte studier gjør studier som baserer seg på data fra registre det mulig å følge pasientens sykdomsutvikling over lengre tid, også i perioden før de starter behandlingen med TNF-hemmere.

I motsetning til pasienter i et register gjennomgår pasientene inkludert i flere av de randomiserte kontrollerte studiene en ”utvaskingsperiode” noe som kan føre til at sykdommen blusser opp før de starter behandlingen med TNF-hemmere. Ved et utvalg av pasienter med særlig høy sykdomsaktivitet vil en forvente større utslag i behandlingsrespons (36). Resultater fra randomiserte kontrollerte studier kan dermed gi inntrykk av større behandlingseffekt enn pasienter i daglig praksis kan forvente.

Det er imidlertid en rekke ulemper med registerstudier. Til forskjell fra mange randomiserte kontrollerte studier vil det ofte være større forskjeller mellom gruppene som sammenlignes. Dessuten er det vanskeligere å kontrollere for konfundere. Videre er det ofte registrert mindre informasjon om annen medikamentbruk, og rapporteringen kan være mindre nøyaktig og komplett. Samlet sett gir likevel registerstudier et mer nyansert bilde enn randomiserte kontrollerte studier og gir mulighet for å analysere om kliniske effekter som er observert under en eksperimentell situasjon også observeres i vanlig klinisk praksis.

Ved gjennomgang av data fra registre fant vi at det er dokumentert at TNF-hemmere har god effekt på symptomer og funksjonsnivå. Målbart effekt synes imidlertid ikke å være på høyde med det som er observert i randomiserte kontrollerte studier. Vi har ikke grunnlag for å vurdere varighet av effekt, eller hvilke pasienter som responderer best.

Det har vært reist spørsmål om bruk av TNF-hemmere i behandlingen av blant annet revmatiske sykdommer kan ha mer alvorlige bivirkninger enn det som er fremkommet i de randomiserte kontrollerte studier som er gjennomført til nå. Det er spesielt kreft (særlig lymfom), alvorlige infeksjoner, inkludert tuberkulose, demyeliniserende sykdommer og systemisk lupus erythematosus systemisk (SLE) eller lupuslignende syndrom man har vært bekymret for.

Samlet viser de gjennomgåtte studier at det foreløpig er for lite grunnlag til å konkludere endelig vedrørende eventuelt økt risiko for hematologisk kreft ved behandling med TNF-hemmere. Dataene som foreligger til nå viser ingen eller i høyden en moderat økning i risiko for hematologisk kreft sammenlignet med andre revmatoid artritt-pasienter. Det er nødvendig med flere og godt validerte studier som i liket med Askling 2005 a og b etterprøver kreftdiagnosen i detalj hos affiserte pasienter. Dessuten må en i studiene følge pasientpopulasjonene over lengre tid før det vil være mulig å gi noe endelig svar på dette aktuelle spørsmålet.

Det foreligger også analyser av risiko for solide svulster for pasienter behandlet med TNF-hemmere. Disse studiene har imidlertid også for kort oppfølgingstid for å kunne gi meningsfulle analyser av risiko for en kreftsykdom som tar 10-15 år å utvikle.

Fire studier omhandlet infeksjoner. Samlet sett antyder resultatene fra disse studiene at behandling med TNF-hemmere øker risiko for å utvikle infeksjoner, hvorav det har vært mest fokus på tuberkulose. Publiserte studier viser at rutinemessig tuberkulose-screening før oppstart av behandling ser ut til å ha redusert risikoen for aktivering av slik infeksjon betraktelig og det er derfor grunnlag for å anbefale at dette blir gjennomført rutinemessig i praksis.

TNF er en mediator for inflammasjon også ved multippel sklerose og det har derfor vært en bekymring for at TNF-behandling kan øke risiko for denne sykdommen. Dokumentasjonen gir foreløpig ingen avklaring om denne risikoen.

En studie som omhandler medikamentoverlevelse (34) ble inkludert. Denne studien viser at vedvarende behandling med biologiske legemidler er mindre sannsynlig over tid i klinisk praksis enn det som observeres i randomiserte kontrollerte studier. Likevel er medikamentoverlevelsen større ved bruk av TNF-hemmere enn ved tradisjonelle DMARDs. Resultatene fra de utenlandske registerstudiene vi har evaluert ser ut til å stemme overens med det som så langt er observert i det norske NOR DMARD registeret (upubliserte data). TNF-hemmere gitt i kombinasjon med MTX eller en annen DMARD hadde høyere medikamentoverlevelse enn TNF-monoterapi også i norsk klinisk praksis.

Blant de andre bivirkningene som er omtalt i resultatdelen (hjertesykdom og skadevirkninger av TNF-hemmere ved graviditet) ble det også inkludert kun en artikkel innen hvert tema og det er derfor et for lite grunnlag til å trekke noen konklusjoner.

Vi har i denne rapporten basert våre analyser kun på resultater fra registre som har publisert sine data. Det finnes også registre med ennå upubliserte data og disse vil i fremtiden kunne gi ytterligere informasjon.

Det er imidlertid andre viktige spørsmål som vi ikke har berørt her. Vi har ikke aktuelle data som viser om levetiden øker for revmatiske pasienter som blir behandlet med TNF-hemmere sammenlignet med pasienter som ikke får denne behandlingen. Registerstudier som evaluerer TNF-hemmeres innvirkning på pasienters livskvalitet har vi heller ikke kunne inkludere.

7 Konklusjoner

Da det som omtalt innledningsvis kun ble identifisert studier som i hovedsak omhandlet revmatoid artritt / juvenil idiopatisk artritt gjelder oppsummeringen og konklusjonene fra denne rapporten kun disse diagnosene:

- **Effekten** av TNF-hemmere er god også i observasjonsstudiene, men ikke helt på høyde med de resultater som fremgår av randomiserte, kontrollerte studier. Begrensninger er at de inkluderte studiene hadde kort oppfølgingstid og i noen av studiene var det relativt få inkluderte pasienter. Dette gjør det ennå vanskelig å si noe om langtids effekter av TNF-hemmerne.

Hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt viste den ene inkluderte studien at behandling med etanercept førte til en signifikant forbedring av sykdomsaktiviteten hos de fleste pasientene. Imidlertid viste studien også at barn med systemisk JIA, som er en undergruppe av juvenil idiopatisk artritt, ikke responderte godt på behandlingen.

- **Kombinasjonsbehandling** er evaluert i to randomiserte kontrollerte studier og i enkelte av kohortstudiene. Resultatene viser at TNF-hemmere + metotreksat kombinasjonsterapi er mer effektivt enn TNF-hemmer monoterapi for å redusere sykdomsaktivitet hos pasienter med revmatoid artritt.
- **Risiko for kreft** er evaluert i seks studier. Studiene som har betydelige begrensninger, konkluderer med at det er ingen eller moderat økning i risiko for hematologisk kreft ved behandling med TNF-hemmere. For å konkludere om kreftisiko er det nødvendig å følge pasientene over lengre tid enn foreliggende studier har gjort og dessuten ha god validering av kreftdiagnose.

En studie konkluderte med at TNF-behandling ikke ser ut til å øke risiko for solide svulster. Risiko for utvikling av solide svulster viser seg oftest først etter lengre tid (10-15 år), som vist ved immunsuppressiv behandling etter transplantasjoner. Pasientene i de inkluderte studiene i denne rapporten har derfor ikke vært behandlet tilstrekkelig lenge til å kunne foreta meningsfulle analyser.

Disse studiene gir derfor ingen ytterligere informasjon om kreftisiko sammenlignet med de randomiserte kontrollerte studiene. Registrene vil imidlertid kunne vurdere kreftisiko etter hvert som flere pasienter har vært behandlet og registrert over lengre tid.

- **Infeksjoner:** Samlet sett antyder resultatene fra de inkluderte studiene at behandling med TNF-hemmere øker sjansen for å utvikle infeksjoner. Spesielt øker sjansen for reaktivering av latent tuberkulose. Imidlertid har rutinemessig screening og behandling av tuberkulose før oppstart av behandling med TNF-hemmere redusert risikoen betraktelig.
- **Medikamentoverlevelse:** Fortsatt behandling med TNF-hemmere (etanercept og infliksimab) etter ett år er 62 - 73 %. Dette er noe lavere enn det som vanligvis rapporteres i randomiserte kontrollerte studier. De vanligste årsakene til seponering er bivirkninger og manglende effekt. Medikamentoverlevelsen for TNF-hemmere ble likevel funnet å være høyere enn for tradisjonelle DMARDs.

Konklusjon:

Samlet sett viser denne gjennomgangen av data fra registre at TNF-hemmere har god effekt også i klinisk praksis. Pasientgrunnet er større og mer likt klinisk praksis enn i de randomiserte kontrollerte studiene. Det synes å fremkomme i registerstudier at infeksjoner forekommer hyppigere enn tidligere antatt. For å kunne evaluere bivirkninger som forventes å kunne oppstå etter flere års eksponeringstid, er det et problem at de enkelte pasienters oppfølgingstid også i registerstudier fortsatt er for kort til at vi kan gi konklusjoner om risiko for alvorlige bivirkninger utover det som fremkommer i de randomiserte kontrollerte studiene.

I tillegg til data fra utprøvende studier, er det viktig med data fra registre som samler inn informasjon om hvordan TNF-hemmerne blir brukt og hvilke resultater man oppnår med disse medikamentene i klinisk praksis. Denne kan være ulik i forskjellige land og landsdeler. Et nasjonalt register for behandling med TNF-hemmere (og andre nye biologiske legemidler) i Norge, og som registrerer relevante data fra alle pasienter som får behandling med disse medikamentene vil kunne gi svar på hvordan disse legemidlene blir brukt i behandling av norske pasienter, samtidig som det på sikt også vil bidra til å dokumentere effekter og bivirkninger ved bruk av disse medikamentene over lengre tid.

8 Referanser

1. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekborn A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):692-701.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-93.
3. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):889-94.
4. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):185-98.
5. Klareskog L, Van Der HD, 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.
6. 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.
7. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R66.
8. Genta MS, Kardes H, Gabay C. Clinical evaluation of a cohort of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha in the community. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme* 2006;. 73(1)
9. Wallenius M, Rodevand E, Skomsvoll JF. [Clinical experience with TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(12):1664-6.
10. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Harju A, Bratt J, Klareskog L. Etanercept versus etanercept plus methotrexate: a registry-based study suggesting that the combination is clinically more efficacious. *Arthritis Res Ther* 2003;5(6):R347-R351.
11. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, Van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol* 2005;34(5):353-8.

12. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. [Review] [27 refs]. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1638-44.
13. 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.
14. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-63.
15. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;. 64(10)
16. Baecklund E, Ekbom A, Sparen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317(7152):180-1.
17. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;. 64(10)
18. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;. 64(5)
19. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;. 50(6)
20. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32(11):2130-5.
21. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(4):307-11.
22. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1978;31(11):691-6.
23. Mellekjær L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1753-7.
24. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):1986-92.

25. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report.[see comment]. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2122-7.
26. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1766-72.
27. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3403-12.
28. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1213-8.
29. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107(25):3133-40.
30. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138(10):807-11.
31. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides.[see comment]. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2862-9.
32. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2385-92.
33. Hetland ML, Unkerskov J, Ravn T, Friis M, Tarp U, Andersen LS, et al. Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol* 2005;. 34(1)
34. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1274-9.
35. Marshall NJ, Wilson G, Lapworth K, Kay LJ. Patients' perceptions of treatment with anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Rheumatology* 2004;43(8):1034-8.
36. Wolfe F, Michaud K, DeWitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii13-ii17.

9 Vedlegg

Vedlegg 1 Forklaring av diagnostiske endepunkt

American College for Rheumatology Response Criteria (ACR)

En ACR 20-respons krever en 20 % forbedring i antall ømme ledd og antall hovne ledd, i tillegg til 20 % forbedring i minst tre av fem følgende kriterier:

- Pasientens generelle vurdering
- Legens generelle vurdering
- Smerteintensitet
- HAQ- skåre
- Senkningsreaksjonen eller CRP

Resultatene kan også angis som ACR50 og ACR70 som tilsvarer henholdsvis en 50 % forbedring og en 70 % forbedring.

Det **modifiserte ACR20 (mACR20)** skåring systemet ekskluderer ESR/CRP kriteriet.

Disease activity score 28 (DAS28)

Et uttrykk for sykdomsaktivitet. DAS 28 regnes ut som en sammensatt funksjon på bakgrunn av antall hovne og ømme ledd (28 definerte ledd), verdien for SR og pasientens evaluering av sykdompåvirkningen (VAS, 100 mm). Matematisk uttrykkes formelen slik: $DAS = 0.555 * (\text{roten av antall ømme ledd}) + 0.284 * (\text{roten av antall hovne ledd}) + 0.7 * \ln(SR) + 0.0142 * (\text{''pasglobal''})$.

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Dette er et funksjonsorientert spørreskjema som er inndelt i 8 kategorier, og med 2 – 3 spørsmål innenfor hver kategori. Funksjonsområdene er:

- 1) Personlig stell (påkledning inkl. knapper og skolisser, samt hårvask),
- 2) Evne til å komme seg opp av stoler og ut av seng,
- 3) Mestring av måltidsfunksjoner (skjære kjøtt, føre full kopp til munnen, åpne melkekartong),
- 4) Gange utendørs eller i trapp,
- 5) Baderomsfunksjoner (vaske/tørke kroppen, bruke badekar og toalett),
- 6) Gripe/løfte (ta ned 1 kg fra hylle, eller plukke opp klær fra gulvet),
- 7) Evne til å åpne/lukke (bildør, syltetøyglass, vannkraner)
- 8) Evne til husarbeid, handling og forflytning inn i og ut av biler.

Det blir også spurt om behov for tekniske hjelpemidler eller assistanse til utførelse av de aktuelle oppgaver/funksjoner. For hvert av spørsmålene er det gitt fire alternativer for å angi grad av besvær ved utførelse av de forskjellige funksjoner (”Uten besvær”, ”Med noe besvær”, ”Med mye besvær” og ”Ikke i stand til”). Innen hvert funksjonsområde gies det en skåringsverdi fra 0 (Uten besvær) til 3 (Ikke i stand til). Det av spørsmålene som har fått den

dårligste verdien innenfor hver kategori bestemmer kategoriens totale skår. Dersom det er anført behov for hjelpemiddel eller assistanse innenfor en kategori, blir skåre alltid minst ”2”. Den endelige HAQ-skår (0,00 til 3,00) blir så utregnet som et gjennomsnitt av skåringen for hver av funksjonsområdene. Ved manglende data for mer enn to av kategoriene ble HAQ-skåren ansett som ikke gyldig.

Total Sharp skår:

Bedømming av røntgen bilder i forbindelse med kliniske studier av kronisk leddgikt.

I forbindelse med kliniske studier hvor kronisk leddgikt studeres, brukes vanlige røntgenbilder som mål på sykdomsalvorlighet og sykdomsprogresjon. Røntgenbildene bedømmes etter bestemte kriterier som ved forskning har en bevist evne til å fange opp sykdomsalvorlighet og sykdomsprogresjon. Flere metoder benyttes, Van der Heijde modifisert Sharp skår er den vanligste og best dokumenterte. Modifisert Sharp Van der Heijde skår benytter røntgen av begge hender og føtter hvor utvalgte ledd vurderes. Disse leddene bedømmes da med hensyn på lokalt beintap og leddspalteavsmalning. Lokalt beintap (erosjoner) vurderes i 16 ledd i hver hånd og 6 ledd i hver fot, totalt 44 ledd.

Bruskhøyrereduksjon vurderes i 15 ledd i hver hånd og 6 ledd i hver fot. Graderingen av beintap og leddspalteavsmalning øker med økende skade. Den totale sum av denne graderingen uttrykkes som total Sharp skår. Høyest mulige skår for lokalt beintap er 280, og den maksimale skår for leddspalteavsmalning er 160. Total Sharp skår kan dermed maksimalt bli 440.

Undergrupperinger av skåringsmetoden kan gjøres for å uttrykke for eksempel total skår i hender eller leddspalteavsmalning i hender og føtter.

Vedlegg 2 Søkestrategi

Database: Ovid MEDLINE:

#	Search History	Results
1	Tumor Necrosis Factor-alpha/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or exp Receptors, Tumor Necrosis Factor/	200931
2	anti-tnf.tw.	2675
3	anti-tumo?r necrosis factor\$.tw.	916
4	cachectin.tw.	433
5	(mhr 24 or anti-interleukin\$ or avakine or adalimumab or cachectin or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or monoclonal antibod\$ or trudexa or tnf receptor\$ or monoclonal antibod\$ or hybridoma antibody\$ or cachectin or cachetin or tissue necrosis factor or tumor necrosis serum or humicade or remicade).tw.	137194
6	or/1-5	252178
7	(ankylopoietica or angiitis or allergic granulomatosis or arthritis or arthritic or arthrochondritis or arthrosynovitis or alibert bazin disease or (arthropath\$ adj2 psoriasis) or (arthropath\$ adj2 juvinal) or (ankylosing adj1 spondylitis)).tw.	82832
8	(bechterew\$ or bekhterevev\$ or behcet\$ or beauvais or (conjunctivo adj2 urethro\$ adj2 synovia\$) or connective tissue diseas\$ or coxitis or coxarthrititis or chauffard syndrome or (churg adj1 strauss adj1 syndrome)).tw.	11420
9	(dermatomyositis or dermatopolymyositis or diskospondylitis or discospondylitis or enthesopathy or (felty\$ adj2 syndrome) or fereol node or giant cell arteritis or giant cell arteriitis or gonarthrititis or gonitis or hamarthrititis).tw.	6881
10	(henoch purpura or (henoch adj1 schoenlein) or hip inflammation or hip infection or holarthrititis or joint inflammation or leroy reiter\$ or libman-sacks disease or lupus or lupovisceritis or mesenchymal disease or marie-struempell disease or meynet node or microscopic polyangiitis or morbus reiter\$).tw.	37897
11	(monarthrititis or monoarthrititis or myositis or panarteritis or periarteritis or polyarthrititis or poliarteritis or polyarthrosis or polyarteritis or polyarthropathy or polymyositis).tw.	15917
12	(psoriasis arthropathica or periarteritis nodosa or reiter's disease or reiter disease or reiter syndrome or reiter\$ triad or rheumatoid spondylitis or rheumatism).tw.	5630
13	(rheumatic or rheumarthritis or rheumatoid purpura or scleroderma or sle or still disease or still's disease or still chauffard or sicca syndrome or sjogren's syndrome or sjogren syndrome).tw.	46650
14	(sjoegren or spondylitis or spondylodiskitis or spondylarthrititis or spondylarthrosis or spondylarthropathy or sacroiliitis or sacroileitis or sacroiliitis or spinal ankylosis or spine ankylosis or systemic sclerosis).tw.	13441
15	(uroarthrititis or vertebral osteoarthritis or vertebral ankylosis or vasculitis or (wegener\$ adj1 granulomatosis) or wegener\$ disease or wegener\$ granuloma or wegener\$ syndrome).tw.	17151
16	Arthritis/ or Arthritis, Reactive/ or Arthritis, Psoriatic/ or Arthritis, Rheumatoid/ or Arthritis, Juvenile Rheumatoid/	78592
17	Felty's Syndrome/ or Sjogren's Syndrome/ or Spondylitis, Ankylosing/ or	16476

	Spondylarthropathies/ or Still's Disease, Adult-Onset/	
18	Reiter Disease/ or Spondylarthritis/ or Spondylarthropathies/ or Rheumatic Diseases/ or Lupus Erythematosus, Systemic/ or Myositis/ or Polymyositis/ or Dermatomyositis/	52203
19	Connective Tissue Diseases/ or Scleroderma, Systemic/ or Behcet Syndrome/ or Vasculitis/ or Wegener's Granulomatosis/ or Polyarteritis Nodosa/ or Churg-Strauss Syndrome/ or Purpura, Schoenlein-Henoch/	35545
20	or/7-19	225666
21	6 and 20	10747
22	exp Registries/	27766
23	registr\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	57083
24	database.mp. or "Database [Publication Type]"/	49844
25	database\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	82178
26	data base\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	10645
27	databank\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	1032
28	data bank\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	3332
29	real world.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	2998
30	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	150328
31	21 and 30	91
32	from 31 keep 1-91	91

Database: EMBASE (Ovid)

1	(ankylopoietica or angiitis or allergic granulomatosis or arthritis or arthritic or arthrochondritis or arthrosynovitis or alibert bazin disease or (arthropath\$ adj2 psoriasis) or (arthropath\$ adj2 juvinal) or (ankylosing adj1 spondylitis)).tw.	35414
2	(bechterew\$ or bekhterev\$ or behcet\$ or beauvais or (conjunctivo adj2 urethro\$ adj2 synovia\$) or connective tissue diseas\$ or coxitis or coxarthritits or chauffard syndrome or (churg adj1 strauss adj1 syndrome)).tw.	5074
3	(dermatomyositis or dermatopolymyositis or diskospondylitis or discospondylitis or enthesopathy or (felty\$ adj2 syndrome) or fereol node or giant cell arteritis or giant cell arteriitis or gonarthritits or gonitis or hamarthritits).tw.	3050
4	(henoch purpura or (henoch adj1 schoenlein) or hip inflammation or hip infection or holarthritits or joint inflammation or lero y reiter\$ or libman-sacks disease or lupus or lupovisceritis or mesenchymal disease or marie-struempell disease or meynet node or microscopic polyangiitis or morbus reiter\$).tw.	15883
5	(monarthritits or monoarthritits or myositis or panarteritis or periartheritis or polyarthritits or poliarteritis or polyarthrosis or polyarteritis or polyarthropathy or polymyositis).tw.	4920
6	(psoriasis arthropathica or periartheritis nodosa or reiter's disease or reiter disease or reiter syndrome or reiter\$ triad or rheumatoid spondylitis or rheumatism).tw.	971
7	(rheumatic or rheumarthritits or rheumatoid purpura or scleroderma or sle or still disease or still's disease or still chauffard or sicca syndrome or sjogren's syndrome or sjogren syndrome).tw.	17993
8	(sjoegren or spondylitis or spondylodiskitis or spondylarthritits or spondylarthrosis or spondylarthropathy or sacroiliitis or sacroileitis or sacroillitis or spinal ankylosis or spine ankylosis or systemic sclerosis).tw.	5629
9	(uroarthritits or vertebral osteoarthritits or vertebral ankylosis or vasculitis or (wegener\$ adj1 granulomatosis) or wegener\$ disease or wegener\$ granuloma or wegener\$ syndrome).tw.	8277
10	Behcet Disease/ or Chronic Arthritis/ or Polyarthritits/ or Psoriatic Arthritis/ or Reactive Arthritis/ or Reiter Syndrome/ or Monarthritits/ or Coxitis/ or Knee Arthritis/	9393
11	Sacroiliitis/ or Rheumatoid Arthritis/ or Still's Disease, Adult-Onset/ or Felty Syndrome/ or Juvenile Rheumatoid Arthritis/ or Rheumatoid Nodule/ or Ankylosing Spondylitis/ or Spondylarthritits/ or Spondylitis/	30594
12	Connective Tissue Disease/ or Myositis/ or Dermatomyositis/ or Polymyositis/ or Sjoegren Syndrome/ or Systemic Sclerosis/ or Scleroderma/ or Behcet Disease/ or Wegener Granulomatosis/	19213
13	Vasculitis/ or Polyarteritis Nodosa/ or Giant Cell Arteritis/ or Microscopic Polyangiitis/ or Churg Strauss Syndrome/	8421
14	or/1-13	88986
15	Tumor Necrosis Factor Alpha/	48103
16	(anti tumo?r necrosis factor\$ or anti-interleukin\$ or anti-tnf or avakine or adalimumab or cachectin or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or monoclonal antibod\$ or trudexa or tnf receptor\$ or monoclonal antibod\$ or hybridoma antibody\$ or cachectin or cachetin or tissue necrosis factor or tumor necrosis serum or humicade or remicade).tw.	51480
17	Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/ or Tumor Necrosis Factor Receptor/ or Tumor Necrosis Factor/ or Adalimumab/ or Infliximab/ or Monoclonal Antibody/ or Etanercept/	62493

18	mhr 24.tw.	0
19	cachectin.tw.	22
20	or/15-19	122398
21	14 and 20	10202
22	database.mp. or exp Data Base/	59635
23	registry.mp. or Register/	19749
24	database\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	47876
25	data base\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	34271
26	registr\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	25801
27	real world.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	2178
28	data bank\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	1732
29	databank\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	613
30	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	98914
31	21 and 30	214
32	limit 31 to yr="2002 - 2006"	195
33	from 32 keep 1-195	195

Vedlegg 3 Sjekklistor

Sjekkliste 1: Kritisk vurdering av kohortstudier

		JA	DELVIS UKLART	NEI
1	Er gruppene som sammenliknes (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?			
2	Er de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?			
3	Er den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppe/populasjon som de eksponerte?			
4	Er studien prospektiv?			
5	Er eksponisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?			
6	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?			
7	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?			
8	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?			
9	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design/og eller analyse?			
10	Var den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

Sjekkliste 2: Sjekkliste for pasientserier

		JA	DELVIS UKLART	NEI
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?			
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?			
4	Er svarprosenten høy nok?			
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?			
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?			
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorerens fordeling beskrevet?			
9	Var registreringen av data prospektiv?			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

Vedlegg 4 Ekskluderte studier

Artikler som ble ekskludert fordi de ikke oppfylte de fastsatte inklusjonskriteriene (se avsnitt 3.1):

1. Data reassurance on anti-TNFs and infection risk. *Pharmaceutical Journal* 2005; 274(7348):07.
2. Infliximab and etanercept largely comparable in two real-world rheumatoid arthritis studies. *Formulary* 2002;37(1):12-3.
3. Baldin B, Dozol A, Spreux A, Chichmanian R-M. Tuberculosis and infliximab treatment: National surveillance from January 1, 2000, through June 30, 2003. [French]. *Presse Medicale* 2005;34(5):353-7.
4. Bansback NJ, Regier DA, Ara R, Brennan A, Shojania K, Esdaile JM, et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: Focus on tumour necrosis factor- α antagonists. *Drugs* 2005;65(4):473-96.
5. Berger A, Edelsberg J, Li TT, Maclean JR, Oster G. Dose intensification with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Pharmacotherapy* 2005;39(12):2021-5.
6. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44(5):677-80.
7. Bodger K. Economic implications of biological therapies for Crohn's disease: Review of infliximab. *Pharmacoeconomics* 2005;23(9):875-88.
8. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. [Review] [40 refs]. *Autoimmunity Reviews* 2005;4(3):162-70.
9. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor- α inhibition and VATER association: A causal relationship? *Journal of Rheumatology* 2006;33(5):1014-7.
10. Choy EHS, 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* 2005;44(11):1414-21.
11. Dundar Y, Dodd S, Dickson R, Walley T, Haycox A, Williamson PR. Comparison of conference abstracts and presentations with full-text articles in the health technology assessments of rapidly evolving technologies. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2006;10(Winchester, England):iii-57.
12. Dunlop H. Infliximab (Remicade) and etanercept (Enbrel): Serious infections and tuberculosis. [French, English]. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2004;171(8)
13. Ekbohm A. Epidemiology of lymphoma development in patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 2005;34(5 SUPPL.):28-30.

14. Emery P. Role of adalimumab, a novel TNF antagonist in advancing rheumatoid arthritis control. [Review] [11 refs]. *Drugs of Today* 2003;39 Suppl B:17-23.
15. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65(3):379-84.
16. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62 Suppl 2:ii30-ii33.
17. Gibofsky A, Palmer WR, Goldman JA, Lautzenheiser RL, Markenson JA, Weaver A, et al. Real-world utilization of DMARDs and biologics in rheumatoid arthritis: the RADIUS (Rheumatoid Arthritis Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Intervention and Utilization Study) study. *Current Medical Research & Opinion* 2006;22(1):169-83.
18. Hernandez-Cruz B, Ariza-Ariza R, Navarro F. Malignant lymphoma and anti-TNF α therapy: Factors and fictions. [Spanish]. *Seminarios de la Fundacio Espanola de Reumatologia* 2003;4(4):158-64.
19. Hjardem E, Hetland ML, Ostergaard M, Krogh NS, Kvien TK, Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology Study Group. Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first 3 years of post-marketing use in Denmark and Norway: criteria are becoming less stringent. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64(8):1220-3.
20. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, Harju A, Brannemark S, Klareskog L, et al. Treatment with tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63(9):1075-8.
21. Kavanaugh AF. B cell targeted therapies: Safety considerations. *Journal of Rheumatology* 2006;33(SUPPL. 77):18-23.
22. Kling A, Mjorndal T, Rantapaa-Dahlqvist S. Sepsis as a possible adverse drug reaction in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF α antagonists. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2004;10(3):119-22.
23. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, Kim D, Zitnik R, Osteen C, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Archives of Dermatology* 2005;141(7):861-4.
24. Lee J-H, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor a antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(10):2565-70.

25. Lyseng-Williamson KA, Foster RH. Infliximab: A Pharmacoeconomic Review of its Use in Rheumatoid Arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22(2):107-32.
26. Pavlou AK, Belsey MJ. The therapeutic antibodies market to 2008. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics* 2005;59(3):389-96.
27. Pincus T, Sokka T. Clinical trials in rheumatic diseases: Designs and limitations. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2004;30(4):701-24.
28. Shin I-S, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor a antagonist therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(5):1429-34.
29. Sokka T, Willoughby J, Yazici Y, Pincus T. Databases of patients with early rheumatoid arthritis in the USA. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2003;21(5 SUPPL. 31):S146-S153.
30. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(5):1435-9.
31. Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P, Mariette X. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TnFa therapy. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme* 72(6):456-60.
32. van Aken J, van Bilsen JHM, Allaart CF, Huizinga TWJ, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2003;21(5 SUPPL. 31):S100-S105.
33. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense.[see comment]. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62(12):1195-8.
34. van Vollenhoven RF, Klareskog L. Clinical responses to tumor necrosis factor alpha antagonists do not show a bimodal distribution: data from the Stockholm tumor necrosis factor alpha followup registry. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(6):1500-3.
35. van Vollenhoven RF. Switching between biological agents. [Review] [26 refs]. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2004;22(5 Suppl 35):S115-S121.
36. Wagner CL, Schantz A, Barnathan E, Olson A, Mascelli MA, Ford J, et al. Consequences of immunogenicity to the therapeutic monoclonal antibodies ReoPro and Remicade. *Developments in Biologicals* 2003;112:37-53.
37. Wendling D, Materne G-E, Michel F, Lohse A, Lehuede G, Toussiroit E, et al. Infliximab continuation rates in patients with rheumatoid arthritis in everyday practice. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme* 72(4):309-12.
38. Wolfe F, Michaud K, Stephenson B, Doyle J. Toward a definition and method of assessment of treatment failure and treatment effectiveness: the case of leflunomide

versus methotrexate. *Journal of Rheumatology* 2003;30(8):1725-32.

39. Wolfe F, Michaud K, DeWitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63 Suppl 2:ii13-ii17.
40. Wolfe F, Michaud K. Data collection, maintenance, and analysis for rheumatic disease research. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2004;30(4):753-68.
41. Yazici Y, Erkan D, Kulman I, Belostocki K, Harrison MJ. Decreased flares of rheumatoid arthritis during the first year of etanercept treatment: further evidence of clinical effectiveness in the "real world".[see comment]. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61(7):638-40.
42. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2005;165(20):2337-44.

Vedlegg 5: Evidenstabeller

Effekt:

Study	Datasource	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Van Vollenhofen et al; Arthritis Research & Therapy 2003; 5(6):R347-51.	Stockholm TNF α Follow-Up registry (STURE); data collected and analysed only at the Karolinska and Huddinge Hospitals	N=97	Etanercept+MTX (n=57) Etanercept (n=40)	Up to 24 months	After 3 months a significantly lower mean disease activity score (DAS28) was attained by the patients on etanercept+MTX. In this group, the number of patients achieving EULAR-defined remission was also significantly greater. Other disease outcomes showed non-significant trends in the same directions. The absolute differences between the various outcomes in the two treatment groups were small.	One important difference between the two treatment groups is the fact that the monotherapy did not receive MTX	Low
Wallenius et al; Tidsskrift for Den Norske Lægeforening 2005;125(12):1664-6	Local data, St. Olavs Hospital in Trondheim	N=53	Infliximab (n=29) Etanercept (n=24)	2 years	In this open study of patients with active rheumatoid arthritis, most experienced a rapid effect of infliximab, but a varying effect later on. In the etanercept group the patients experienced both a rapid and sustained effect among those who tolerated the medication. Compared to what several others have reported, a large number of patients stopped treatment; this may reflect limited experience.		Medium
Wick et al; Scandinavian Journal of Rheumatology 2005; 34:353-8	Stockholm TNF α Follow-Up registry (STURE); data collected and analysed only at the Karolinska Hospitals	N=62 (59 with RA and 3 with psoriatic arthritis)	Gr. A: adalimumab after infliximab (n=27) Gr. B: adalimumab after etanercept (n=9) Gr. C: adalimumab as first TNF-antagonist (n=26)	Evaluation after 3 and 6 months after initiation of adalimumab.	- Infliximab treatment had to be stopped after 1.3 \pm 0.2 years (group A) and etanercept treatment had to be stopped after 2.1 \pm 0.6 years due to secondary loss of efficacy. - For the patients with secondary loss of efficacy from Infliximab (group A) and etanercept (group B), switching to adalimumab restored a good clinical response (outcomes: DAS28 and ACR20)	The objective of this study is to determine whether adalimumab can be efficacious after secondary loss of efficacy to infliximab or etanercept.	High

Study	Datasource	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Genta et al.; Joint Bone Spine 2006; 73(1): 51-6	Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis	N=66	Adalimumab (n=2) Etanercept (n=38) Infliximab (n=26)	6 months, 12 months and > 20 months	- 40% of the patients were non-responders - Among the patients that were available for follow-up at 20 month or more, the following scores were significantly reduced from baseline: DAS, VAS (pain) and CRP. HAQ score remained unchanged. - Radiological score at 12 months (in 43 pts): Decreased progression rate in 30 patients (70%) Increased progression rate in 12 patients (28 %) No change in progression rate in one patient (2%)	- no control group - in spite of the reduction, the DAS scores were still at levels associated with modest disease activity and the clinical improvements were not dramatic.	Medium
Listing et al; Arthritis Res Ther. 2006;8(3):R66.	The German biologics register (RABBIT)	N=1038 (anakinra not taken into account)	Adalimumab (n=255) Etanercept (n=397) Infliximab (n=255) Control (n=265)	12 months	This study shows that biologics increase the chance to achieve clinical remission and a status of functional remission or at least physical independence. However, temporary or even sustained remission remains ambitious aims, which are achieved in a minority of patients.		High
Weaver et al; Curr Med Res Opin 2006;22(1):185-98	Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention and Utilization Study (RADIUS)	N= 4635 (includes only those treated with MTX and/or biologics)	MTX (n=941) Etanercept(n=1251) Infliximab (n=120) Etanercept+MTX (n=1783) Infliximab+MTX (n=540) Other regimens not involving biologics is not mentioned	12 months	After adjusting for baseline covariates, patients receiving either etanercept+MTX or etanercept monotherapy were more likely to achieve a modified ACR20 response at 12 months than patients receiving MTX alone. Significant differences were not observed between patients receiving MTX alone and either infliximab+MTX or infliximab monotherapy.	Adalimumab is not included in this study because it had not yet received FDA approval at RADIUS initiation. This research was funded by Immunex Corporation, a wholly-owned subsidiary of Amgen Inc., and by Wyeth Research.	High

Study (juvenile RA)	Datasource	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Horeff et al; Annal Rheum Dis 2004; 63(12):1638-44	A registry set up by paediatric rheumatologists in Germany and Austria	N=322	Treatment with etanercept	Treatment with etanercept had been given for 1 to 48 months; mean length 13,4 months, median 12 months.	This study shows that etanercept led to a significant improvement in most JIA patients resistant to conventional treatment. In 592 treatment-years there were 69 reports of adverse events in 56 pts.		Medium

Kreft:

Study	Data source	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Askling et al; Annals of Rheumatic Diseases 2005; 64(10):1414-20	National population-based registers - inpatient RA-cohort - early arthritis cohort - TNF antagonist cohort	<u>Group 1:</u> Inpatient RA: n=53067 <u>Group 2:</u> Early RA: n=3703 <u>Group 3:</u> TNF-treated pts: n=4160	N.A for the inpatient group and early RA. TNF group treated with adalimumab, etanercept or infliximab	1999-2003	11 of 4160 in group 3 had haematopoietic malignancies (9 lymphomas and 2 leukaemia) This is not increased compared to other RA patients (groups 1 and 2)	The study estimated 80% coverage of TNF-treated patients by this approach.	Low
Askling et al; Annals of Rheumatic Diseases 2005; 64(10): 1421-26	National population-based registers - inpatient RA-cohort - early arthritis cohort - TNF antagonist cohort	<u>Group 1:</u> Inpatient RA: n=53067 <u>Group 2:</u> Early RA: n=3703 <u>Group 3:</u> TNF-treated pts: n=4160	N.A for the inpatient group and early RA. TNF group treated with adalimumab, etanercept or infliximab	1999-2003	Patients treated with TNF antagonists had similar risk for solid cancer as other patients with RA		Low
Geborek et al; Annals of Rheumatic Diseases 2005; 64(5): 699-703	South Swedish arthritis treatment group Swedish cancer register	Anti TNF group: Etanercept: n=226 Infliximab: n=531 Other RA: 800 pts.	N.A for the inpatient group and early RA. TNF group treated with adalimumab, etanercept or infliximab	1999-2002	Standardised incidence ratio: Patients treated with TNF may have increased risk of lymphomas compared with non-treated patients: HR 4.9 (0.9-26.2, p=0.07)	SIR ratio adjusted for age, sex and calendar year Patients in the TNF cohort were younger and had more severe RA compared with other RA patients.	Low
Wolfe et al; Arthritis & Rheumatism 2004; 50(6):1740-51	National databank for rheumatic diseases (NBD)	18572 patients MTX: n=5593 No MTX /no biologics: n=4474 Infliximab: n=6433 Etanercept: n=2729	No further information	1999-2002 Median follow up 1.25 year (range 0.1-4.5yrs)	Increased risk of lymphoma for patients treated with infliximab or etanercept. SIR Infliximab 2.6 (95% CI 1.4-4.5) Etanercept: 3.5 (95% CI 1.5-8.4) MTX only: 1.5 (95% CI 0.8-2.7) No MTX /no biologics: 1.3 (95% CI 0.5-3.1)	Information by questionnaire both with respect to intervention and outcome – biannual questionnaires Number of patients included in analysis not given – thus the impact of missing data is not possible to address. No adjustment for disease duration or severity	Low

Study	Data source	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Charakravarty et al; Journal of Rheumatology 2005; 32(11):2130-5	National databank for rheumatic diseases (NBD) Information by questionnaire	15784 patients with RA Patients treated with TNF- inhibitors not given	TNF group treated with etanercept, infliximab or adalimumab. No further information about treatment dose or duration	na	In multivariate analysis HR for skin cancer was 1.97 (1.51-2.58) for patients treated with combination of MTX and TNF inhibitors.	Information by questionnaire both with respect to intervention and outcome – biannual questionnaires Number of patients included in analysis not given – thus the impact of missing data is not possible to address. No adjustment for disease duration or severity Number of patients treated with TNF and number of cancers analysed were not stated. No information on time on treatment.	Low

Infeksjoner:

Study	Data source	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Listing et al; Arthritis & Rheumatism 2005; 52(11):3403-12	German Biologics Register	N=1459 RA pts (pts treated with anakinra not included)	Etanercept =512 pts Infliximab=346 pts Controls=601	12 months	RR of patients receiving etanercept for SAE were 2.2 (95% CI, 0.9- 5.4) and for patients receiving infliximab 2.1 (95% CI, 0.8-5.5) compared with controls.		High
Gomez-Reino et al; Arthritis & Rheumatism 2003; 48(8):2122-27	BIOBADASER (Base de datos de productos biologicos de a sociedad Espanola de Rheumatologica)	N=1540 pts Pts with RA, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis	Infliximab= 1357 treatment starts Etanercept= 221 treatment starts	Up to 24 months	RR of TB in infliximab treated RA patients versus RA patients not exposed to this therapy was 19.9 [95% CI 16.2-24.8] in 2000 and 11.7 (95% CI 9.5-14.6] in 2001		Medium
Carmona et al; Arthritis & Rheumatism 2005; 52(6):1766-72	BIOBADESAR	N=2833 Pts with RA	Adalimumab Etanercept Infliximab Before and after Official recommendation (OR) of TB- screening and treatment	Pre-OR: 4780 pts year Post-OR: 1049 pts years	Pre-OR: 27 cases of TB Post-OR: 1 case of TB		Medium
Askling et al; Arthritis & Rheumatism 2005; 52(7):1986-92	Swedish nationwide and population-based registers	- Inpatient register cohort 31185 pts - Early RA cohort: 2430 pts - TNF-treated RA pts: 2500 pts	All cases of TB in the register	Up to 3 years	RA patients have a relative risk of getting TB versus the general population (RR 2.0, 95 % CI 1.2- 3.4). RA patients treated with TNF- inhibitors had a 4-fold increased risk of TB (RR 4.0, 95% CI 1.3- 12) versus RA patients not treated with TNF inhibitors.		Low

Hjertesykdom:

Study	Datasource	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Jacobsen et al.; Journal of Rheumatology 2005; 32(7): 1213-8	The South Swedish Arthritis Treatment Group (SSATG) register	N=531 treated with anti-TNF N=452 not treated with anti-TNF	Etanercept and infliximab	01.02.1999 – 31.12.2001 (for the TNF-treated group)	First cardiovascular disease (CVD) event; age-sex adjusted: - TNF-group: 14/1000 person-years (95 % CI 5.7-22.4) - Not-treated group: 35.4/1000 person years (95 % CI 16.5-54.4) Controlling for disability; age-sex adjusted rate ratio: 0.46 (95 % CI 0.25-0.85, p=0.013) in anti TNF-treated versus not treated.		Medium

Demyelinisering:

Study	Datasource	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Mohan et al. Arthritis and Rheumatism 2001; 44(12):2862-9	Food and drug administration (FDA) Adverse events reporting system (AERS database)	17 patients with RA or psoriasis arthritis with neurologic events suggestive of demyelination identified from database 77152 patients exposed	TNF therapy Etanercept Infliximab Behandlingsvarighet: 1 dose til 12 mnd		17 patients with demyelination identified, 4 had a prior history of MS or MS-like syndrome. Findings at follow up: Partial resolution: 7 of 17 patients Complete resolution: 4/17 patients Continued symptoms: 4/17 Unknown: 3/17 patients responded partially or completely with clinical resolution of neurological symptoms upon discontinuation of TNF-therapy	No information of when and how the database was accessed Results were not presented in more detail than described here	High

Skadevirkning av TNF-hemmere ved graviditet:

Study	Datasource	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Katz et al; American Journal of Gastroenterolgy 2004; 99:2385- 2392	A safety database maintained by the manufacturer of infliximab. Consist of voluntary reports to the company of adverse events associated with infliximab use during a clinical trial and postmarketing experience in both the U.S. and Europe	Outcome data available for: N=96 pregnancies Diagnosis: - 85 % with chrons disease - 8 % with RA - 2 % juvenile RA - 1 % ulcerative colitis - 3 % unknown	Treatment (of the woman) with infliximab during pregnancy	1998-2002 (2003)	- Live births: 64 - miscarriages: 14 - therapeutic termination: 18 - These results are similar to those expected for the general U.S. population of pregnant women and pregnant women with chrons disease not exposed to infliximab - No increased risk of adverse outcomes was detected.	The outcome of the pregnancies remains unknown for 35 of 131 pregnancies with direct exposure to infliximab due to incomplete or inadequate information, and events that are never reported. Follow-up of larger numbers of pregnant women exposed to infliximab will be necessary to definitely exclude any foetal risk	Low

Generelle bivirkninger:

Study	Datasource	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Hetland et al; Scandinavian Journal of Rheumatology 2005;34(1): 40-4	Danbio: Danish database for biological therapies Adverse events reported to Danish medicinal agency	419 patients - 90% RA - 10 % non RA	Etanercept Infliximab 13 % / 87 %	Not given	Serious AE - 47 serious AE events reported (9.0% of all patients) . 14 classified as related or probably related to the drug. - Time to serious adverse events occurred varied from 0-126 weeks, median 23 weeks. - Frequency of serious AE was 12.5 per 100 treatment years - 20 hypersensitivity / infusion reactions 14 infections, 3 cardiologic symptoms, 1 cancer, 9 other Adverse events 544 adverse events affecting 229 patients (51% of all patients) Adverse events reported to medicinal agency: 30 SAE; 23 AE (14 hypersensitivity infusion reactions, 6 infections, 12 cardiologic diseases, 1 cancer, 7 other)	Short follow up: median 39 weeks	Medium

Study	Data source	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Schiff et al Annals of Rheumatic Diseases 2006;65(7):889- 94.	Clinical trial safety database - Act trial - ReAct trial US postmarketing safety database - voluntary reports	Clinical trial database: 10 050 patients (12 506 patients years of exposure) US postmarketing safety database: 78 522 patients years	Adalimumab	Dec. 2002 – June 2005	Events per 100 patients-years CT PM Tuberculosis 0.27 0.02 Lymphoma 0.12 0.04 n=15 Demyelinating diseases 0.08 0.01 n=10 Histoplasmosis 0.03 Na Congestive heart failure 0.28 Na SLE /lupus like syndrome 0.10 n=13 Opportunistic infections 0.06 Blood dysciasias 0.08	Authors states that this study must be interpreted with caution due to limitations of postmarketing data collection, no information on medication, unverified diagnosis and duplicate reports possible Analaysing AE by patient years of exposure does not take into account the length of exposure.	Medium

Medikamentoverlevelse:

Study	Data source	N	Intervention	Follow-up	Results	Comments	Quality of the study
Zink et al; Ann Rheum Dis 2005;64:1274-9	German Biologics Register	RA patients	511 pts etanercept 343 pts infliximab 599 pts controls	May 2001 – Sept 2003	Treatment continuation after 12 months was similar for etanercept 68,6% (62%-75%) and infliximab 65,4% (58%-73%).		High