

Analiza efektywności klinicznej
tocilizumabu (RoActemra®)
w postaci podskórnej s.c.
w leczeniu chorych na
reumatoidalne zapalenie
stawów

1 Spis treści

1	SPIS TREŚCI	2
2	INDEKS SKRÓTÓW	4
3	STRESZCZENIE	7
4	CEL OPRACOWANIA	10
5	METODYKA	11
5.1	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	11
5.1.1	Źródła danych	11
5.1.2	Etapy selekcji badań.....	11
5.1.3	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	12
5.2	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ NIEOPUBLIKOWANYCH	12
5.3	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH	13
5.3.1	Źródła danych	13
5.4	ETAPY SELEKCJI BADAŃ.....	14
5.5	KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ	14
5.6	EKSTRAKCYJA DANYCH	17
5.7	OCENA WIARYGODNOŚCI	17
5.8	METODY ANALIZY I SYNTEZY DANYCH.....	17
5.8.1	Analiza statystyczna.....	17
6	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	19
6.1	ZIDENTYFIKOWANE BADAŃ	19
7	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	20
8	ANALIZA GŁÓWNA: TOCILIZUMAB S.C. W PORÓWNIANIU Z TOCILIZUMABEM I.V.....	21
8.1	WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	21
8.2	METODYKA BADAŃ.....	22
8.3	OCENA WIARYGODNOŚCI	25
8.4	POPULACJA	25
8.5	INTERWENCJA.....	28
8.6	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA	28
8.6.1	Odpowiedź na leczenie ACR 20/50/70.....	30
8.6.2	Remisja choroby	32
8.6.3	Remisja choroby wg wskaźnika DAS28.....	32
8.6.4	Remisja choroby wg wskaźników SDAI, CDAI i kryteriów Booleana	33
8.6.5	Ocena sprawności pacjenta wg HAQ-DI.....	33
8.6.6	Stężenie CRP i OB.....	34
8.7	BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE.....	35
8.7.1	Zgony	35
8.7.2	Rezygnacje z badania	35
8.7.3	Ciężkie działania niepożądane.....	36
8.7.4	Nowotwory.....	37
8.7.5	Reakcje w miejscu iniekcji	37
8.7.6	Zakażenia	38
8.7.7	Działania niepożądane	39
8.7.8	Parametry laboratoryjne	42
8.7.9	Immunogenność.....	45
8.8	PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY GŁÓWNEJ.....	45
9	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	48

9.1	DANE NA PODSTAWIE CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO (CHPL)	48
9.2	DANE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA FDA, EMA, URPL	52
9.2.1	FDA	52
9.2.2	URPL.....	53
9.2.3	EMA	53
9.3	DANE POCHODZĄCE Z BADAŃ RANDOMIZOWANYCH NIEUWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE GŁÓWNEJ	53
9.3.1	Zgony i rezygnacje z leczenia	54
9.3.2	Ciężkie działania niepożądane.....	54
9.3.3	Działania niepożądane	55
9.3.4	Parametry laboratoryjne	57
10	WNIOSKI Z ANALIZY GŁÓWNEJ	58
11	WNIOSKI Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA	59
12	OGRANICZENIA	60
13	DYSKUSJA.....	62
13.1	DANE DOTYCZĄCE FARMAKOKINETYKI I FARMAKODYNAMIKI TOCILIZUMABU PODAWANEGO W POSTACI PODSKÓRNE	65
14	WKŁAD PRACY	66
15	ZAŁĄCZNIKI.....	67
15.1	STRATEGIE WYSZUKIWANIA	67
15.2	STRATEGIA WYSZUKIWANIA (BADANIA NIEOPUBLIKOWANE)	70
15.3	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	71
15.3.1	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD.....	71
15.3.2	Ocena wiarygodności dla badań nierandomizowanych [6]	71
15.4	SKALE I KWESTIONARIUSZE.....	74
15.4.1	Kryteria rozpoznania RZS.....	74
15.4.2	Skale kliniczne do oceny aktywności RZS.....	75
15.4.3	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (Health Assessment Questionnaire).....	76
15.5	OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z ROZPORZĄDZENIEM MZ W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH	77
15.6	FORMULARZ EKSTRAKЦИИ DANYCH.....	79
16	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH	81
17	SPIS TABEL	88
18	REFERENCJE.....	90

2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
ACPA	<i>Anti-citrullinated protein antibody</i>	Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
AE	<i>Adverse events</i>	Działania niepożądane
ALAT	<i>Alanine transferase</i>	aminotransferaza alaninowa
AKŁ	-	Analiza kliniczna
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i>	Bezwzględna liczba neutrofilii
AOTM	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	-	Analiza problemu decyzyjnego
AST	<i>Asparagine transferase</i>	aminotransferaza asparaginianowa
bd	-	Brak danych
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>	
CRP	<i>C Reactive Protein</i>	Białko C-reaktywne
CTC	<i>Common terminology criteria</i>	
DAS	<i>Disease Activity Score</i>	wskaźnik aktywności choroby
DMARDs	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
DCF	<i>Data Collection Form</i>	Arkusze ekstrakcji danych
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
EULAR	<i>The European League Against Rheumatism</i>	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	
GKS	<i>Glucocorticoids</i>	Glikokortykosteroidy
HAQ	<i>Health Assessment. Questionnaire</i>	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>	Lipoproteiny wysokiej gęstości
IS	<i>Significant</i>	Istotny statystycznie
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	
i.v.	<i>Intravenous</i>	Dożylnie
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>	Lipoproteiny niskiej gęstości
LNN	<i>Lower limit normal</i>	Dołna granica normy
m.c.	-	Masa ciała
mg	-	Milligram
msc	-	Miesiąc
MTX	<i>Metotrexate</i>	Metotreksat
MZ	-	Ministerstwo Zdrowia
N	-	Liczba pacjentów
NNT	<i>number needed to treat</i>	
NNH	<i>number needed to harm</i>	
NS	<i>Non significant</i>	Nieistotny statystycznie
OB	-	Odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów)
OR	<i>Odds-ratio</i>	Iloraz szans
pc	-	Powierzchnia ciała
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL	-	Placebo
PP	<i>Per protocol</i>	Zgodne z protokołem
s.c.	<i>Subcutaneous</i>	Podskórnice
SDAI	<i>Simplified disease activity index</i>	
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
SOC	<i>System Organ Class</i>	
RB	<i>Relative benefit</i>	Korzyść względna
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
RF	<i>Rheumatoid factor</i>	Czynnik reumatoidalny
RR	<i>Risk-ratio</i>	Ryzyko względne
RZS	<i>Rheumatoid Arthritis</i>	Reumatoidalne zapalenie stawów
TOC	<i>Tocilizumab</i>	Tocilizumab
i-TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>	Inhibitor czynnika martwicy nowotworu
tyg.	-	Tygodni
ULN	<i>Upper limit normal</i>	Górna granica normy
URPL	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ww.	-	Wyżej wymienione

3 Streszczenie

<p>Cel analizy</p>	<p>Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej (s.c.) z leczeniem skojarzonym lub w monoterapii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii, co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD (w tym MTX) lub inhibitorami TNF posiada „nie mniejszą” skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z tocilizumabem podawanym w postaci wlewu dożylnego.</p>
<p>Źródła danych</p>	<p>Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library oraz CRD. Sprawdzone również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez ClinicalTrials.gov, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: <i>Rheumatology</i>, <i>Journal of clinical Rheumatology</i>, <i>Arthritis & Rheumatism</i>; oraz strony organizacji zajmujące się tematyką reumatoidalnego zapalenia stawów: EULAR (<i>The European League Against Rheumatism</i>), ACR (<i>American College of Rheumatology</i>).</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Ocenę efektywności klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTM, jak również zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz w oparciu o wytyczne <i>Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)</i>.</p> <p>Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 15.5.</p> <p>Do analizy głównej włączano badania randomizowane w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa włączone zostały badania RCT, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej. Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.</p> <p>Ocenę wiarygodności dostępnych danych wykonano za pomocą skali JADAD, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (<i>evidence based medicine</i>). Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie Review Manager 5.2.</p>

Wyniki analizy
głównej

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne (SUMMACTA) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu s.c. (TOC s.c.) z tocilizumabem i.v. (TOC i.v.) w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Obie postaci leku były podawane w skojarzeniu z MTX. Okres obserwacji - 24 tyg., liczebność próby -N=1265 oraz analizowane punkty końcowe są wystarczające, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Skuteczność kliniczna:

Głównym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie ACR20 po 24 tygodniach terapii, dla której testowano hipotezę *non-inferiority* „nie mniejszej skuteczności”. Przeprowadzona analiza statystyczna dla populacji *per protocol* wykazała, iż TOC s.c. był „nie mniej skuteczny” niż TOC i.v. w poprawie choroby wg ACR20.

Dodatkowo wykazano porównywalną skuteczność kliniczną w przypadku odpowiedzi na leczenie ACR50/70, remisji choroby wg wskaźnika DAS28 (<2,6), wg wskaźnika CDAI (<2,8), wskaźnika CDAI (<3,3) oraz kryteriów Booleana pomiędzy analizowanymi grupami (wyniki nieistotne statystycznie). Poprawę sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI uzyskano u blisko 70% w obu analizowanych grupach terapeutycznych (TOC s.c. vs TOC i.v.).

Bezpieczeństwo kliniczne:

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż tocilizumab podawany w postaci podskórnej cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa do tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego. Wyjątek stanowi większa częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji (ogółem, rumień, świąd) w grupie tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej. Należy podkreślić, iż większą częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano w grupie TOC i.v. niż TOC s.c. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Dodatkowa
ocena
bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL profil bezpieczeństwa i immunogenność TOC s.c. była porównywalna z TOC i.v. Nie odnotowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych. Wyższą częstość reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w ramieniu TOC s.c. w porównaniu do placebo podawanego również w postaci podskórnej. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na 2 randomizowanych próbach klinicznych wykazała, iż częstość występowania poważnych działań niepożądanych w obu analizowanych badaniach była niska. Najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia górnych dróg oddechowych) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (zwiększenie stężenia ALAT i ASPAT). Profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanym badaniu klinicznym i ChPL.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury można stwierdzić, iż terapia tocilizumabem w dawce 162 mg podawanym w postaci podskórnej raz w tygodniu wykazuje porównywalną skuteczność do tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg podawanego we wlewie dożylnym w leczeniu pacjentów z RZS. Uzyskane wyniki wskazują, iż terapia TOC s.c. przyczynia się do poprawy aktywności choroby wg kryteriów ACR20/50/70 po 24 tygodniach leczenia. Ponadto przyczynia się do remisji choroby według: wskaźnika DAS28 (<2,6), skali SDAI (≤3,3), skali CDAI (≤2,8) oraz kryteriów Booleana oraz poprawy sprawności fizycznej według kwestionariusza HAQ-DI.

Tocilizumab w postaci podskórnej jest lekiem dobrze tolerowanym przez analizowaną populację pacjentów oraz wykazuje podobny profil bezpieczeństwa do tocilizumabu podawanego dożylnie. Większą częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano w grupie TOC i.v. niż TOC s.c. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było istotne statystycznie na korzyść TOC s.c.

Należy podkreślić, iż produkt RoActemra jest pierwszym i jedynym rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla interleukiny 6 zatwierdzonym przez FDA/EMA w postaci wlewu dożylnego oraz iniekcji podskórnej w reumatoidalnym zapaleniu stawów [24, 25].

Refundacja tocilizumabu w postaci podskórnej daje pacjentowi wybór dodatkowej opcji terapeutycznej. Pacjent będzie miał możliwość wyboru drogi podania leku (podskórną lub dożylną), który mu najbardziej odpowiada.

4 Cel opracowania

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej (s.c.) z leczeniem skojarzonym lub w monoterapii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii, co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD (w tym MTX) lub inhibitorami TNF posiada „nie mniejszą” skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z tocilizumabem podawanym w postaci wlewu dożylnego.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTM [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

5 Metodyka

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] oraz w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [3].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie [27].

5.1 Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

5.1.1 Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed);
- ❖ EMBASE;
- ❖ Cochrane Library;
- ❖ CRD.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: od 08.05.2014 r. do 12.05.2014 r.

5.1.2 Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia

danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.1.3 Kryteria włączenia i wyłączenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych opcji terapeutycznych (tocilizumab s.c. vs tocilizumab i.v.).

Kryteria włączenia:

- ❖ Populacja: zgodna ze schematem PICO: Dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs, w tym terapii metotreksatem lub leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF);
- ❖ Interwencja: tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) podawany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w dawce 162 mg raz w tygodniu;
- ❖ Komparator: tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego (i.v.);
- ❖ Punkty końcowe: przeglądy analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie ACR20/50/70, Remisja choroby wg wskaźnika: DAS28, SDAI, CDAI oraz oceny bezpieczeństwa: zgony, rezygnacje z badania, reakcje w miejscu iniekcji, zakażenia.

Kryteria wyłączenia:

- ❖ Opracowania ukierunkowane na populację pacjentów z RZS niezgodną ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (proponowany program lekowy);
- ❖ Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- ❖ Poglądowy charakter publikacji.

5.2 Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (tocilizumab) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „tocilizumab and rheumatoid arthritis”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 176 próby kliniczne, w tym 2 badania kliniczne: SUMMACTA (NCT01194414) włączone do analizy głównej oraz BREVACTA (NCT01232569) przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Szczegółowe informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku (15.2).

5.3 Metodyka dla badań pierwotnych

5.3.1 Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w rozdziale Załączniki [15.1].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: od 08.05.2014 r do 12.05.2014.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed);
- ❖ EMBASE;
- ❖ Cochrane Library;
- ❖ CRD (Center for Reviews and Dissemination) składającą się z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- ❖ Przegląd rejestrów klinicznych: www.clinical.trials.gov (wyniki zostały przedstawione w załączniku 15.2 i w rozdziale 5.2);
- ❖ Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- ❖ Czasopisma medyczne: Rheumatology, Journal of Clinical Rheumatology, Arthritis & Rheumatism;
- ❖ Strony organizacji: EULAR (The European League Against Rheumatism), ACR (American College of Rheumatology);

❖ Konsultacje z ekspertem medycznym.¹

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

5.4 Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [Tabela 1]. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.5 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.



Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Kryteria włączenia	Efektywność Kliniczna	Komentarz
	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dorosli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs, w tym terapii metotreksatem lub leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF) 	<p>Do przeglądu włączono badania, w których populację stanowili pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie DMARDs lub i-TNF.</p>
	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) podawany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w dawce 162 mg raz w tygodniu. 	<p>Odnaleziono badania RCT analizujące TOC s.c. stosowany w skojarzeniu z MTX</p>
	<p>Komparator:</p> <p>Tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego (i.v.)</p>	<p>W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badania porównujące TOC s.c. vs TOC i.v.</p>
	<p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ badania z randomizacją w schemacie grup równoległych <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej</p>	<p>Do analizy zostaną włączone badania o wysokiej wiarygodności</p>
	<p>Filtry:</p>	<p>Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski</p>
	<p>Punkty końcowe:</p> <p>Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe:</p>	<p>Wybrano punkty końcowe na podstawie EMA oraz wytycznych EULAR i ACR</p>

	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 ❖ remisja choroby wg wskaźnika DAS28, ❖ ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, ❖ zgony, ❖ działania niepożądane 	
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ populacja pacjentów z RZS nie zgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (proponowany program lekowy) <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ tocilizumab podawany w innej dawce niż zgodnie z zarejestrowaną (np. 2 razy w tygodniu), tocilizumab podawany w postaci wlewów dożylnych; ❖ niezgodny z praktyką kliniczną. <p>Rodzaje badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ badania pierwotne bez randomizacji ❖ badania przedkliniczne ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane ❖ badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze 	

5.6 Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

5.7 Ocena wiarygodności

Ocena wiarygodności włączonych badań RCT została oceniona w skali JADAD [5].

Badania obserwacyjne zostały ocenione przy użyciu skali NOS [6].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (*ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [4].

5.8 Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

5.8.1 Analiza statystyczna

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.2*.

Zgodnie z wytycznymi AOTM oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczono parametry względne [1, 3]:

- ryzyko względne (*ang. relative risk - RR*) lub korzyść względną (*ang. relative benefit - RB*);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczono parametry bezwzględne [3]:

- NNT (*ang. number needed to treat*) lub NNH (*ang. number needed to harm*)

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, *ang. confidence interval*) i/lub poziomem istotności [1, 3].

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metoda Peto (ang. *Peto odds ratio*) [3].

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych [3].

6 Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

6.1 Zidentyfikowane badania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 697 abstraktów, wśród których 1 badanie pełnotekstowe (1 publikacja) spełniała kryteria włączenia do analizy głównej. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [6], które były zgodne z zaleceniami QUOROM [26]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

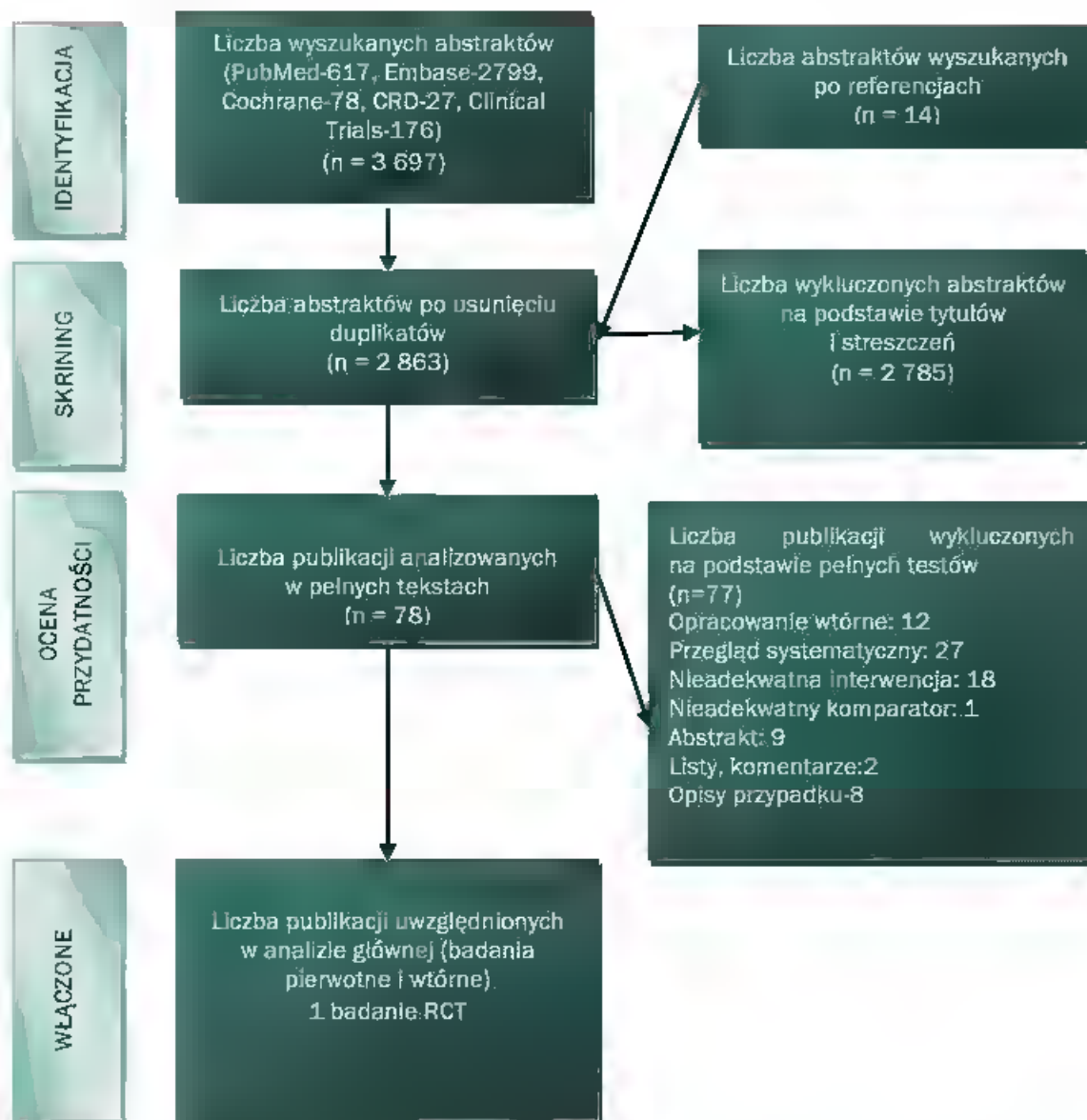


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [6]

7 Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library oraz CRD. W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych opcji terapeutycznych (tocilizumab s.c. vs tocilizumab i.v.).

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

8 Analiza główna: tocilizumab s.c. w porównaniu z tocilizumabem i.v.

8.1 Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (SUMMACTA). Próba kliniczna bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. (TOC s.c.) z tocilizumabem i.v. (TOC i.v.) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie DMARDs lub i-TNF. Obie postaci podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

8.2 Metodyka badania

Tabela 2 Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej (SUMMACTA)

Metodyka	Opis:
ID badania/nazwa	NCT01194414/SUMMACTA
Publikacje	Burmester 2014 [8]
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Miejsce badania	Wielkośrodkowe
Rodzaj i typ badania	RCT, II A randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych
Okres obserwacji	Faza podwójnie zaslepiena (<i>double-blind</i>) wynosząca 24 tyg., a następnie faza otwarta (<i>open label</i>) 72 tygodnie (brak wyników).
Populacja	<p>Populację włączoną do badania SUMMACTA stanowią pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanego do ciężkiego. Średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 u chorych biorących udział w badaniu SUMMACTA wynosi 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby.</p> <p>W zaproponowanym projekcie programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (CD10 M05, M06)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie lub podskórnie populację stanowią dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym (DAS>5,1). W związku z czym populacja włączona do analizy jest zgodna z ww. programem lekowym.</p> <p>Grupa badana: N=631</p> <p>Grupa kontrolna: N=631</p>

Metodyka	Opis	
Efekty zdrowotne	Zgodne z polskimi wytycznymi HTA	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70; • Remisja choroby zgodna z kryteriami DAS28 (<2,6); • Remisja choroby wg. Wskaźników SDAI, CDAI, kryteriów Booleana; • Ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI; • Stężenie CPR i wartość OB. <p>Zgony:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane; • Ciężkie działania niepożądane; • Nowotwory; • Reakcje w miejscu iniekcji; • Parametry laboratoryjne; • Immunogenność.
Opis metody randomizacji	Tak	<p>Randomizacja (1:1) przy zastosowaniu systemu odpowiedzi głosowych (VRS (ang. Interactive Voice Response System)). Randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, reszta świata) oraz ze względu na masę ciała pacjenta (< 60 kg, 60 to 100 kg, ≥100 kg). Postulowano się również zasadą minimalizacji (ang. <i>minimization</i>) w której pacjenta przypisano do danej grupy terapeutycznej z prawdopodobieństwem wynoszącym 0,8.</p>
Opis metody zaślepienia	Tak	<p><i>Double-dummy</i>.</p> <p>Pacjenci losowo przydzieleni do grupy TOC s.c. w dawce 162 mg podawany raz na tydzień + placebo l.v. po 4 tyg. oraz do grupy TOC l.v. w dawce 8 mg co 4 tyg. + placebo s.c. raz na tydzień. TOC s.c.+ placebo był podawany za pomocą ampułkostrzykawki.</p>
Zaślepienie	Tak	<p>Wiedza odnośnie grupy terapeutycznej, do których zakwalifikowano chorych była niedostępna dla pacjentów, badaczy oraz pracowników Roche.</p>
Testowana hipoteza	Tak	<p><i>Non-inferiority</i>.</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania, iż testowana interwencja (TOC s.c.) jest „nie mniej skuteczna” od komparatora (TOC l.v.) dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20. Margines porównywalności (ang. <i>margin</i>) dla pierwszorzędnego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20 został ustalony na poziomie 1,2% (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>
Wielkość próby	Tak	<p>wielkość próby została oparta na podstawie badań III fazy porównujących TOC l.v. w dawce 8 mg/kg</p>

Metodyka	Opis
	z placebo (obie interwencje podawane były w skojarzeniu z MTX.) w leczeniu pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie DMARDs, gdzie wskaźnik odpowiedzi ACR20 wynosił 62,5%. Wielkość próby została oszacowana na 600 pacjentów w danym ramieniu terapeutycznym i została osiągnięta. W celu wykazania mocy statystycznej na poziomie 90% i zakładając, że TOC-s.c. miał wskaźnik odpowiedzi ACR20 na poziomie 62,5%, potrzebne jest 450 pacjentów na dane ramie terapeutyczne, aby wykazać, że TOC i.v. nie jest mniej skuteczny od TOC s.c.
Ukrycie kodu alokacji	Tak Utajnienie kodu randomizacji najprawdopodobniej zostało zachowane gdyż zastosowano system odpowiedzi głosowych (VRS (co może sugerować utajenie kodu randomizacji))
Utrata pacjentów*	Tak W grupie TOC s.c.: utracono z badania 59 pacjentów (30 pacjentów, z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 pacjentów z powodu nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, 9 pacjentów z powodu własnej decyzji, 5 pacjentów z powodu naruszenia protokołu oraz 2 pacjentów utracono z okresu follow up) W grupie TOC i.v. utracono z badania 67 pacjentów (42 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 pacjentów z powodu nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, 5 pacjentów z powodu własnej decyzji, 3 pacjentów z powodu naruszenia protokołu oraz 1 pacjent utracony z okresu follow up)
Populacja ITT	Nie*/Tak^ Wyniki dla głównego punktu końcowego (ACR20) przedstawiono na populację per protocol (PP) nieuwzględniając chorych, którzy naruszyli protokół badania. Podejście prawidłowe ze względu na zastosowanie hipotezy <i>non-inferiority</i> . Dodatkowo wyniki dla ww. punktu końcowego przedstawiono na populację ITT. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zostały przedstawione na populacji PP, w analizie bezpieczeństwa reguła ITT zachowana.
JADAD	5/5 Wysoka wiarygodność. W sposób precyzyjny w publikacji Burmester 2014 opisano metodę randomizacji, opis zaślepienia, utratę pacjentów z badania.

*Skuteczność kliniczna; B-bezpieczeństwo; ^dla skuteczności klinicznej; ^dla bezpieczeństwa

8.3 Ocena wiarygodności

Analiza wiarygodności danych została przeprowadzona przy pomocy skali JADAD.

Tabela 3 Ocena wiarygodności w skali JADAD – (SUMMACTA)

Kryteria	SUMMACTA
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	tak
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	tak
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	tak
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	tak
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	tak
Suma	5

8.4 Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 4 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (SUMMACTA)

Kryteria	SUMMACTA
Włączenia	<p>Dorośli pacjenci z RZS (rozpoznanie wg. kryteriów ACR z 1987 r.) spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba obrzękniętych stawów >4 (SCJ) i liczba bolesnych stawów >4 (TJC) na początku badania; • białko C reaktywne (CRP) >10 mg/L i/lub wskaźnik opadania erytrocytów (OB) >28 mm/h w trakcie skryningu; • pacjenci. musieli otrzymywać 1 lub więcej DMARDs w stałej dawce przez okres 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; • pacjenci, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie DMARDs (u powyżej 20% pacjentów. może wystąpić brak odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF); • przed włączeniem do badania pacjenci powinni zrezygnować z terapii wszystkimi biologicznymi DMARDs (włączając etanercept >2 tyg., infliksymab, certolizumab, golimumab lub adalimumab >8 tyg.); • stosowanie terapii współtowarzyszącej (glikokortykosteroidy: ≤10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalent oraz

Kryteria	SUMMACTA
	niesteroidowe leki przeciwzapalne: w maksymalnej rekomendowanej dawce) było dopuszczalne, jeśli stosowali oni stałą dawkę przynajmniej 4 tygodnie na początku badania.
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • trwająca choroba reumatyczna lub zapalna choroba stawów Inna niż RZS, • jakiegokolwiek zakażenia, • nowotwór w historii choroby, • antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciała zapalenia wątroby typu C; • ciężkie alergie na lek biologiczny; • wcześniejsze leczenie tocilizumabem; lekami alkilującymi lub deplecja limfocytów B lub leczenie w przypadku każdego badanego leku w mniej niż 4 tygodnie przed skryningiem I stosowanie GKS dostawowo lub pozajelitowo lub immunizacja /stosowanie szczepionek zawierających, atenuowane drobnoustroje mniej niż 4 tygodnie na początku badania.

Szczegółową charakterystykę populacji na wejściu do badania zamieszczono w tabeli poniżej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów została przedstawiona dla populacji *per protocol*.

Tabela 5 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (SUMMACTA)

Parametr	SUMMACTA	
	T0C E.C.	T0C I.v.
N	558	537
Płeć (M/K)	97*/461	93*/444
Wiek: średnia (SD)	52,4 (12,29)	52,5 (12,50)
Masa ciała, n (%)	<60 kg	131 (23,5)
	60-100 kg	374 (67,0)
	≥100 kg	53 (9,5)
Czas trwania RZS w latach, średnia (SD)	8,7 (8,18)	8,7 (7,94)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)	27,5 (15,54)	28,8 (16,42)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	15,1 (9,03)	16,8 (10,55)
Liczba punktów w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,6 (0,62)	1,7 (0,65)
Ocena bólu przez pacjenta, średnia (SD)	60,2 (22,48)	61,8 (21,86)

Parametr	SUMMACTA	
Oceńa aktywności choroby przez pacjenta, średnia (SD)	67,3 (21,65)	67,5 (21,63)
Oceńa aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD)	61,2 (17,91)	62,6 (18,55)
RF (+), n (%)	456 (73,5)#	465 (74,4)\$
ACPA (+), n (%)	434 (72,2)&	471 (74,4)†
Stężenie CRP, mg/dL, średnia (SD)	2,1 (2,22)	2,2 (2,25)
Wartość DAS28, średnia (SD)	6,6 (1,00)	6,7 (1,01)
Stosowanie metotreksatu ††, n (%)	503 (79,7)**	514 (81,5)**
Stosowanie GKS n początku badania, n (%)	300 (53,8)	290 (54,0)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF, n (%)	121 (21,7)	112 (20,9)

^populacja per protocol; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; # N=620; \$ N=625; † N=621; N=601; **N=631; †† stosowanie MTX: do 6 msc przed skryningiem oraz stosowanie na początku badania; ACPA-przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrullnowanemu peptydowi; GKS-glikokortykosteroidy; RF-czynnik reumatoidalny

Średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 u chorych biorących udział w badaniu SUMMACTA wynosi 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby. W aktualnym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” [15] dla tocilizumabu podawanego dożylnie populację stanowią m.in. dorośli pacjenci o agresywnym przebiegu choroby ze stopieniem aktywności schorzenia określony jako DAS28 większy niż 5,1. W związku z tym, możemy stwierdzić, iż populacja włączona do badania SUMMACTA jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego.

Ponadto, pacjenci włączeni do obu analizowanych grup terapeutycznych (TOC s.c. vs TOC i.v.) nie różnili się między sobą pod względem cech demograficznych klinicznych.

8.5 Interwencja

Opis interwencji ocenianej w badaniu SUMMACTA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6 Charakterystyka interwencji (SUMMACTA)

Badanie	Interwencja	Opis interwencji	Ocena efektu leczenia
SUMMACTA	TOC s.c.	Tocilizumab w dawce 162 mg raz na tydzień podawany podskórnie za pomocą ampułkostrzykawkę + placebo podawane w postaci infuzji dożylną raz na 4 tyg.	24 tyg.
	TOC i.v.	Tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawany raz na 4 tygodnie w postaci infuzji dożylną + placebo podawane w postaci podskórnej raz na tydzień.	

Pacjentów losowo przydzielono do grupy TOC s.c. w dawce 162 mg na tydzień + placebo i.v. co 4 tyg. oraz do grupy TOC i.v. w dawce 8 mg co 4 tyg. + placebo s.c. raz na tydzień. TOC s.c.+ placebo był podawany za pomocą ampułkostrzykawkę. Po pierwszych czterech iniekcjach podskórnych tocilizumab mógł być podawany w domu przez pacjentów lub ich opiekunów. Modyfikacja dawki TOC s.c. mogła odbywać się co 2 tygodnie, natomiast TOC i.v. w dawce 4 mg/kg co 4 tygodnie. Odpowiednio 79,7% pacjentów w grupie TOC s.c. i 81,5% pacjentów w grupie TOC i.v. przyjmowało MTX. Stosowanie terapii współtowarzyszącej (glikokortykosteroidy: ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalent oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne: w maksymalnej rekomendowanej dawce) było dopuszczalne.

8.6 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacji. Poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w próbie klinicznej SUMMACTA.

Tabela 7 Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie (SUMMACTA)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź ACR20	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Zmniejszenie o $\geq 20\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)

Punkt końcowy	Opis	Spółród przedstawienia wyników
	5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia CRP	
Odpowiedź ACR50	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 50. Zmniejszenie o $\geq 50\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia CRP	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC l.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)
Odpowiedź ACR70	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 70 Zmniejszenie o $\geq 70\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia CRP	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC l.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)
Remisja choroby wg DAS28	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg DAS28 Szczegółowa interpretacja skali w załączniku [15.4.2]	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC l.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)
Wskaźnik SDAI	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg SDAI ($\leq 3,3$). Szczegółowa interpretacja skali w załączniku [15.4.2]	RR/RB (95% CI)
Wskaźnik CDAI	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg CDAI ($\leq 2,8$) [15.4.2]	RR/RB (95% CI)
Remisja choroby wg kryteriów Booleana	Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła remisja choroby wg kryteriów Booleana czyli: Stwierdzenie ≤ 1 bolesnych i obrzękniętych stawów, CRP ≤ 1 mg/dl oraz wynik ≤ 10 w globalnej ocenie pacjenta (skala 0-100).	RR/RB (95% CI)
Ocena stanu zdrowia wg HAQ-DI (wskaźnik niepełnosprawności)	Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja punktacji HAQ-DI o $\geq 0,3$ Szczegółowa interpretacja kwestionariusza w załączniku [15.4.3]	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC l.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)
Wskaźnik zapalenia CPR i OB	Oceniono stężenie CPR i OB po 24 tygodniach leczenia	opisowo

8.6.1 Odpowiedź na leczenie ACR 20/50/70

W badaniu SUMMACTA analizowano 20%, 50% i 70% poprawę zgodnie z kryteriami ACR po 24 tygodniach leczenia. Wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT oraz PP. Badanie zaprojektowane w celu wykazania, iż badana interwencja (TOC s.c.) jest nie mniej skuteczna od komparatora (TOC i.v.) dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20. Margines porównywalności (ang. *margin*) dla pierwszorzędowego punktu końcowego: odpowiedzi na leczenie ACR20 został ustalony na poziomie 12% dla dolnej granicy przedziału ufności (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%).

Wyniki dla punktu końcowego ACR20 zostały przedstawione dla populacji ITT oraz populacji PP (*per-protocol*) czyli wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych z wykluczeniem tych, którzy naruszyli protokół badania.

Tabela 8 Wyniki skuteczności klinicznej –ACR20/50/70 po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB* (95% CI)	GRADE	
ACR20 (populacja PP)							
ACR20	TOC s.c.	24 tyg.	558	387* (69,4)	0,95 (0,88; 1,02)	Wysoka	
	TOC i.v.		537	394* (73,4)			
	ACR20 (populacja ITT)						
	TOC s.c.	24 tyg.	631	429* (68)	1,02 (0,94; 1,10)	Wysoka	
	TOC i.v.		631	442* (70)			
		Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	% pacjentów z ACR20 (95% CI)	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
ACR20 (populacja PP)							
	TOC s.c.	24 tyg.	558	69,4% (65,5; 73,2)	-4,0% (-9,2; 1,2)	Wysoka	
	TOC i.v.		537	73,4% (69,6; 77,1)			
ACR20 (populacja ITT)							
	TOC s.c.	24 tyg.	631	68% (bd)	-2,7% (-7,6; 2,2)	Wysoka	
	TOC i.v.		631	70% (bd)			
Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB (95% CI)	GRADE	
ACR50 (populacja PP)							
ACR50	TOC s.c.	24 tyg.	558	262*(47)	0,98 (0,86; 1,11)	Wysoka	
	TOC i.v.		537	258*(49)			

	ACR50 (populacja ITT)					
	TOC s.c.	24 tyg.	631	290*(46)	0,98 (0,87; 1,10)	Wysoka
	TOC i.v.		631	297*(47)		
	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	% pacjentów z ACR 50 (95%CI)	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
	ACR50 (populacja PP)					
	TOC s.c.	24 tyg.	558	47% (bd)	1,8% (-7,5; 4,0)	Wysoka
TOC i.v.	537		48% (bd)			
Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB (95% CI)	GRADE
ACR70	ACR70 (populacja PP)					
	TOC s.c.	24 tyg.	558	134*(24)	0,89 (0,73; 1,09)	Wysoka
	TOC i.v.		537	145*(27)		
	ACR70 (populacja ITT)					
	TOC s.c.	24 tyg.	631	151*(24)	0,89 (0,73; 1,07)	Wysoka
	TOC i.v.		631	170*(27)		
	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	% pacjentów z ACR 70 (95%CI)	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
	ACR70 (populacja PP)					
	TOC s.c.	24 tyg.	558	24 (bd)	3,8% (-9,0; 1,3)	Wysoka
	TOC i.v.		537	27 (bd)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetek odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczona przez autorów różnica w % pacjentów z odpowiedzią ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi nie wykazała istotności statystycznej wyników. Również obliczone korzyści względne dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej. Dla głównego punktu końcowego ACR20 dla populacji PP została spełniona hipoteza *non-inferiority*, gdyż dolna granica przedziału dla różnicy w % pacjentów z ACR20 pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. nie przekracza wartości marginesu porównywalności wynoszącej 12%. Zatem można stwierdzić, iż TOC s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do TOC i.v. Analiza ITT dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie: ACR20 wykazała podobne wyniki.

Ponadto, przeprowadzona analiza post-hoc w podgrupach pacjentów ze względu na masę ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg) nie odnotowała istotnych różnic w częstości występowania ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

8.6.2 Remisja choroby

Autorzy badania SUMMACTA analizowali punkty końcowe oceniające remisję choroby po 24 tygodniach leczenia definiowaną wg wskaźników aktywności choroby: DAS28 OB, DAS28 (<2,6), CDAI (≤2,8), SDAI (≤3,3) oraz kryteriów Booleana. Zgodnie z definicją remisji choroby wg Booleana, w każdym momencie choroby stwierdzenie ≤ 1 bolesnych i obrzękniętych stawów, CRP ≤ 1 mg/dl oraz wynik ≤ 10 w globalnej ocenie pacjenta (skala 0-100). Informacje dotyczące pozostałych ww. wskaźników zamieszczono w załączniku [15.4.2].

Wyniki zostały przedstawione na populację PP.

8.6.3 Remisja choroby wg wskaźnika DAS28

Uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 (<2,6) oceniano w analizowanej próbie klinicznej po 24 tygodniach leczenia

Tabela 9 Wyniki skuteczności klinicznej – remisja choroby wg wskaźnika DAS28 (<2,6) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	N (%)	RB [95% CI]	GRADE
(DAS28 populacja PP)						
DAS28	TOC s.c.	24 tyg.	558	212*(38)	1,06 (0,91; 1,23)	Wysoka
	TOC i.v.		537	193*(37)		
	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	% pacjentów z DAS28 (<2,6)	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs-TOC i.v. (95% CI)	GRADE
	(DAS28 populacja PP)					
	TOC s.c.	24 tyg.	558	38	0,9% (5,0; 6,8)	Wysoka
	TOC i.v.		537	37		

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy Interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczona korzyść względna dla analizowanego punktu końcowego DAS28 nie wykazuje znamienności statystycznej wyników.

Ponadto, obliczona przez autorów badania SUMMACTA % różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. nie wykazała dla analizowanego punktu końcowego: DAS28 istotności statystycznej wyników.

8.6.4 Remisja choroby wg wskaźników SDAI, CDAI i kryteriów Booleana

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę remisji choroby przy pomocy innych wskaźników aktywności choroby (CDAI, SDAI, kryteria Booleana) po 24 tyg. leczenia.

Tabela 10. Wyniki skuteczności klinicznej – remisja choroby wg wskaźników SDAI ($\leq 3,3$), CDAI ($\leq 2,8$) oraz kryteriów Booleana po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB (95% CI)	GRADE
(SDAI populacja PP)						
SDAI	TOC s.c.	24 tyg.	558	89*(16)	0,94 (0,72; 1,23)	Wysoka
	TOC i.v.		537	91*(17)		
(CDAI populacja PP)						
CDAI	TOC s.c.	24 tyg.	558	78*(14)	0,93 (0,70; 1,24)	Wysoka
	TOC i.v.		537	81*(15)		
(Kryteria Booleana populacja PP)						
Kryteria Booleana	TOC s.c.	24 tyg.	558	61*(11)	0,99 (0,71; 1,39)	Wysoka
	TOC i.v.		537	59*(11)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, iż w obu analizowanych grupach terapeutycznych (TOC s.c. vs TOC i.v.) u podobnego odsetka pacjentów odnotowano remisję choroby wg CDAI, SDAI i kryteriów Booleana. Obliczone parametry korzyści względnej (RB) nie wykazują istotności statystycznej.

8.6.5 Ocena sprawności pacjenta wg HAQ-DI

Ocenę sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI po 24 tygodniach analizowano w badaniu SUMMACTA. Uzyskanie wartości $\geq 0,3$ względem wartości wyjściowej świadczyła o klinicznej poprawie sprawności pacjenta wg HAQ-DI. Szczegółowe informacje o kwestionariuszu zamieszczono w załączniku [15.4.3].

Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej –ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB (95% CI)	GRADE
(HAQ-DI populacja PP)						
SDAI	TOC s.c.	24 tyg.	558	363*(65)	0,97 (0,89; 1,06)	Wysoka
	TOC i.v.		537	360*(67)		
	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	% pacjentów z HAQ-DI >0,3	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
	(HAQ-DI populacja PP)					
	TOC s.c.	24 tyg.	558	65	-2,3% (-8,1; 3,4)	Wysoka
	TOC i.v.		537	67		

*obliczono na podstawie dostępnych danych ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

W obu analizowanych grupach terapeutycznych u ponad 65% pacjentów odnotowano poprawę sprawności wg kwestionariusza HAQ-DI. Obliczona korzyść względna jest nieistotna statystycznie.

8.6.6 Stężenie CRP i OB

W badaniu SUMMACTA, jako punkty końcowe oceniano stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnik opadania erytrocytów (OB) po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowej. Górna granica normy dla CRP wynosiła 0,99 mg/dL. Szczegółowe dane odnośnie analizowanych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej –wskaźniki zapalenia (CRP i OB) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	SUMMACTA	GRADE
CRP	Stężenie CRP obniżyło się w obu grupach po pierwszej dawce tocilizumabu. Następnie, w obydwu grupach, stężenie CRP pozostało poniżej górnej granicy normy (ULN; 0,99 mg/dl) po 24 tygodniach leczenia. Zaznaczono, iż stężenie CRP dla TOC-s.c. było zbliżone do TOC i.v.	Średnia ^{1*}
OB	Obserwowano spadek wartości OB po 24 tygodniach leczenia, który również był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.	Średnia ^{1*}

¹Brak możliwości wykonania obliczeń ze względu na brak precyzyjnych danych liczbowych; ²Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ³ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ⁴ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁵ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁶Niezgodność definicji punktu końcowego

8.7 Bezpieczeństwo kliniczne

Analiza bezpieczeństwa została oparta o następujące punkty końcowe: zgony, rezygnacje z badania wraz uwzględnieniem przyczyny, reakcje w miejscu iniekcji, nadwrażliwość, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane oraz parametry laboratoryjne. Analiza została przedstawiona na populację ITT, czyli wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup terapeutycznych.

8.7.1 Zgony

W badaniu SUMMACTA analizowano zgony po 24 tyg. leczenia. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 13 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–zgony po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Badanie	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE
SUMMACTA	TOC s.c.	24 tyg.	631	0	0,14 (0,00; 6,82)	Wysoka
	TOC i.v.		631	1 (<1)		

*Obliczono metodą OR Peto, ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczony iloraz szans metodą Peto jest nieistotny statystycznie. Odnotowany przypadek zgonu w grupie TOC i.v. został przypisany sepsie, która została wywołana bakteryjnym zapaleniem stawów.

8.7.2 Rezygnacje z badania

Autorzy badania SUMMACTA analizowali dla 24–tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia wraz z ich przyczynami. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–rezygnacje z leczenia po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Rezygnacje	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE
Ogółem	TOC s.c.	24 tyg.	631	59 (9,4)	0,85 (0,61; 1,19)	Wysoka
	TOC i.v.		631	67 (10,6)		
Z powodu zdarzeń	TOC s.c.		631	30 (4,8)	0,71	Wysoka

Rezygnacje	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE
niepożądanych	TOC i.v.		631	42 (6,7)	(0,45; 1,13)	Wysoka
Z powodu niedostatecznej odpowiedzi na leczenie	TOC s.c.		631	11 (2)	1,38 (0,56; 3,40)	
	TOC i.v.		631	8 (1)		

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczone ryzyka względne dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej. Najczęstszym działaniem niepożądanym, które prowadziło do wycofania z leczenia były zakażenia (1,1% w grupie TOC s.c. i 1,3% w grupie TOC i.v.).

8.7.3 Ciężkie działania niepożądane

Autorzy badania SUMMACTA analizowali dla 24-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły ≥ 1 ciężkie działania niepożądane. Ciężkie reakcje nadwrażliwości zdefiniowano jako ciężkie SAEs (*Serious adverse events*) występujące w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia lub infuzji (bez uwzględnienia reakcji w miejscu iniekcji) i ocenione przez badającego jako najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem.

Tabela 15 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–ciężkie działania niepożądane po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE
Ciężkie działania niepożądane ogółem ≥ 1	TOC s.c.	24 tyg.	631	29 (4,6)	0,88 (0,54; 1,43)	Wysoka
	TOC i.v.		631	33 (5,2)		
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	TOC s.c.		631	2 (<1)	0,67 [^] (0,12; 3,88)	Wysoka
	TOC i.v.		631	3 (<1)		
Ciężkie zakażenia*	TOC s.c.		631	9 (1,4)	1,0 (0,40; 2,50)	Wysoka
	TOC i.v.		631	9 (1,4)		

*Po 2 przypadki ciężkich zakażeń płuc w obu grupach oraz 2 przypadki bakteryjnego zapalenia stawów w grupie TOC i.v.[^] Obliczono metodą OR Peto; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Mając powyższe na uwadze, można stwierdzić i częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi interwencjami. Autorzy badania zaznaczyli, iż 2 przypadki wystąpienia ciężkich

reakcji nadwrażliwości w grupie TOC i.v. niezwiązane były z zastosowanym leczeniem tylko zapaleniem tkanki łącznej oraz niedrożnością tętnicy siatkówki. Obliczone ryzyka względne i iloraz szans OR Peto nie wykazują znamienności statystycznej wyników.

8.7.4 Nowotwory

W badaniu raportowano występowanie nowotworów dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 16 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–nowotwory po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR [^] (95% CI)	GRADE
Nowotwory	TOC s.c.	24 tyg.	631	3 (<1)	2,72 (0,38; 19,39)	Wysoka
	TOC i.v.		631	1 (<1)		

[^] Obliczono metodą OR Peto ; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetek pacjentów z nowotworami był niski w obu analizowanych grupach terapeutycznych (<1%). W grupie TOC s.c. odnotowano 2 nowotwory piersi i 1 nowotwór mózgu, natomiast w grupie TOC i.v. zdiagnozowano raka kolczystokomórkowego skóry. Obliczone ryzyko względne nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.7.5 Reakcje w miejscu iniekcji

Autorzy badania SUMMACTA ocenili dla 24-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji (*ISR-injection site-reaction*).

Tabela 17 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–reakcje w miejscu iniekcji po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	NNH	GRADE
ISR ogółem	TOC s.c.	24 tyg.	631	64 (10,1)	4,27 (2,46; 7,40)	13 (10; 20)	Wysoka
	TOC i.v.		631	15 (2,4)			
Rumień	TOC s.c.	24 tyg.	631	28 (4,4)	5,60 (2,18; 14,41)	25 (20; 50)	Wysoka
	TOC i.v.		631	5 (0,8)			

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	NNH	GRADE																
Ból	TOC s.c.	24 tyg.	631	12 (1,9)	2,40 (0,85; 6,77)	-	Wysoka																
	TOC i.v.		631	5 (0,8)				Świąd	TOC s.c.	631	14 (2,2)	7,54 ⁴ (2,63; 21,63)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	0	Krwiak	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,0 (0,29; 3,44)	-
Świąd	TOC s.c.		631	14 (2,2)	7,54 ⁴ (2,63; 21,63)	-	Wysoka																
	TOC i.v.		631	0				Krwiak	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,0 (0,29; 3,44)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	5 (0,8)						
Krwiak	TOC s.c.		631	5 (0,8)	1,0 (0,29; 3,44)	-	Wysoka																
	TOC i.v.		631	5 (0,8)																			

¹ Obliczono metodą OR Peto; ² Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ³ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ⁴ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; * Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵ Niezgodność definicji punktu końcowego;

Odnotowano 168 przypadków ISR w grupie TOC s.c. i 94 ISR w grupie TOC i.v., odpowiednio u 64 i 15 pacjentów. Obliczone ryzyka względne dla ISR ogółem, rumienia i iloraz szans metodą Peto dla świądu wykazują znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Obliczony parametr NNH wynosi odpowiednio: 13 (95% CI: 10; 20) dla ISR ogółem oraz 25 (95% CI: 20; 50) dla rumienia, a zatem lecząc 13 i 25 pacjentów TOC s.c. zamiast TOC i.v. przez okres 24 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ww. punktów końcowych. Wysoka górna wartość przedziału ufności dla rumienia może sugerować brak istotności klinicznej wyników.

Autorzy badania zaznaczają, iż wszystkie odnotowane przypadki reakcji w miejscu iniekcji miały charakter łagodny (stopień 1 lub 2) i nie przyczyniały się do przerwania dawkowania leku lub wycofania z leczenia.

8.7.6 Zakażenia

Autorzy badania SUMMACTA ocenili dla 24-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zakażeń.

Tabela 18 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – zakażenia po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n ¹ (%)	RR (95% CI)	NNT	GRADE			
Zakażenia ogółem	TOC s.c.	24 tyg.	631	227 (36)	0,92 (0,8; 1,06)	-	Wysoka			
	TOC i.v.		631	247 (39,1)				Zakażenia górnych dróg	TOC s.c.	
Zakażenia górnych dróg	TOC s.c.		631	46 (7,3)	0,63	25	Wysoka			

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n ¹ (%)	RR (95% CI)	NNT	GRADE
oddechowych	TOC i.v.		631	73 (11,6)	(0,44; 0,90)	(15; 100)	

¹ Obliczono na podstawie dostępnych danych; ² Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ³ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ⁴ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁵ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁶ Niezgodność definicji punktu końcowego

Większą częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano w grupie TOC i.v. niż TOC s.c. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było istotne statystycznie na korzyść TOC s.c. NNT ma wartość 25 (95% CI: 15; 100). A zatem lecząc 25 pacjentów TOC s.c., zamiast TOC i.v. przez okres 24-tygodni uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych. Ponadto, należy zaznaczyć, iż obliczone ryzyko względne dla zakażeń ogółem jest na pograniczu istotności statystycznej na korzyść TOC s.c.

8.7.7 Działania niepożądane

Autorzy badania SUMMACTA ocenili częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów, u których konieczna była modyfikacja dawki leku lub przerwanie leczenia.

Tabela 19 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego-działania niepożądane po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE																																																
Działania niepożądane ogółem ¹	TOC s.c.	24 tyg.	631	481 (76,2)	0,99 (0,93; 1,05)	Wysoka																																																
	TOC i.v.		631	486 (77)			Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	TOC s.c.	631	91 (14,4)	3,03 (2,04; 4,51)†	Wysoka	TOC i.v.	631	30 (4,8)	Badania diagnostyczne	TOC s.c.	631	56 (8,9)	1,47 (0,99; 2,19)	Wysoka	TOC i.v.	631	38 (6,0)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	TOC s.c.	631	19 (3,0)	1,06 (0,56; 1,99)	Wysoka	TOC i.v.	631	18 (2,9)	Zaburzenia żołądka i jelit	TOC s.c.	631	11 (1,7)	1,22 (0,51; 2,93)	Wysoka	TOC i.v.	631	9 (1,4)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	TOC s.c.	631	4 (0,6)	0,57 (0,17; 1,94)	Wysoka	TOC i.v.	631	7 (1,1)	Zaburzenia krwi i układu	TOC s.c.	631
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	TOC s.c.		631	91 (14,4)	3,03 (2,04; 4,51)†	Wysoka																																																
	TOC i.v.		631	30 (4,8)			Badania diagnostyczne	TOC s.c.	631	56 (8,9)	1,47 (0,99; 2,19)	Wysoka	TOC i.v.	631	38 (6,0)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	TOC s.c.	631	19 (3,0)	1,06 (0,56; 1,99)	Wysoka	TOC i.v.	631	18 (2,9)	Zaburzenia żołądka i jelit	TOC s.c.	631	11 (1,7)	1,22 (0,51; 2,93)	Wysoka	TOC i.v.	631	9 (1,4)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	TOC s.c.	631	4 (0,6)	0,57 (0,17; 1,94)	Wysoka	TOC i.v.	631	7 (1,1)	Zaburzenia krwi i układu	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka						
Badania diagnostyczne	TOC s.c.		631	56 (8,9)	1,47 (0,99; 2,19)	Wysoka																																																
	TOC i.v.		631	38 (6,0)			Zaburzenia krwi i układu chłonnego	TOC s.c.	631	19 (3,0)	1,06 (0,56; 1,99)	Wysoka	TOC i.v.	631	18 (2,9)	Zaburzenia żołądka i jelit	TOC s.c.	631	11 (1,7)	1,22 (0,51; 2,93)	Wysoka	TOC i.v.	631	9 (1,4)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	TOC s.c.	631	4 (0,6)	0,57 (0,17; 1,94)	Wysoka	TOC i.v.	631	7 (1,1)	Zaburzenia krwi i układu	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka															
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	TOC s.c.		631	19 (3,0)	1,06 (0,56; 1,99)	Wysoka																																																
	TOC i.v.		631	18 (2,9)			Zaburzenia żołądka i jelit	TOC s.c.	631	11 (1,7)	1,22 (0,51; 2,93)	Wysoka	TOC i.v.	631	9 (1,4)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	TOC s.c.	631	4 (0,6)	0,57 (0,17; 1,94)	Wysoka	TOC i.v.	631	7 (1,1)	Zaburzenia krwi i układu	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka																								
Zaburzenia żołądka i jelit	TOC s.c.		631	11 (1,7)	1,22 (0,51; 2,93)	Wysoka																																																
	TOC i.v.		631	9 (1,4)			Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	TOC s.c.	631	4 (0,6)	0,57 (0,17; 1,94)	Wysoka	TOC i.v.	631	7 (1,1)	Zaburzenia krwi i układu	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka																																	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	TOC s.c.		631	4 (0,6)	0,57 (0,17; 1,94)	Wysoka																																																
	TOC i.v.		631	7 (1,1)			Zaburzenia krwi i układu	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka																																										
Zaburzenia krwi i układu	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka																																																	

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE		
chlonna	TOC i.v.		631	5 (0,8)				
	TOC s.c.		631	4 (0,6)				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	TOC i.v.		631	4 (0,6)			1,00 (0,25; 3,98)	Wysoka
	TOC s.c.		631	2 (0,3)				
Zaburzenia naczyniowe	TOC i.v.		631	5 (0,8)			0,40 (0,08; 2,05)	Wysoka
	TOC s.c.		631	4 (0,6)				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	TOC i.v.		631	2 (0,3)			2,00 (0,37; 10,88)	Wysoka
	TOC s.c.		631	4 (0,6)				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	TOC i.v.		631	1 (0,2)			4,00 (0,45; 35,69)	Wysoka
	TOC s.c.		631	4 (0,6)				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	TOC i.v.		631	1 (0,2)			4,00 (0,45; 35,69)	Wysoka
	TOC s.c.		631	4 (0,6)				
Zaburzenia oka	TOC i.v.		631	0			7,41** (0,77; 71,39)	Wysoka
	TOC s.c.		631	3 (0,5)				
Zaburzenia układu nerwowego	TOC i.v.		631	2 (0,3)			1,00 (0,14; 7,08)	Wysoka
	TOC s.c.		631	2 (0,3)				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	TOC i.v.		631	2 (0,3)			1,00 (0,14; 7,08)	Wysoka
	TOC s.c.		631	2 (0,3)				
Zaburzenia serca	TOC i.v.		631	0			7,41** (0,77; 71,39)	Wysoka
	TOC s.c.		631	3 (0,5)				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	TOC i.v.		631	1 (0,2)			2,00 (0,18; 22,00)	Wysoka
	TOC s.c.		631	2 (0,3)				
Zaburzenia ucha i błędnika	TOC i.v.		631	1 (0,2)			1,00 (0,06; 15,95)	Wysoka
	TOC s.c.		631	1 (0,2)				
Zaburzenia układu immunologicznego	TOC i.v.		631	1 (0,2)			1,00 (0,06; 15,95)	Wysoka
	TOC s.c.		631	1 (0,2)				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	TOC i.v.		631	0			7,40** (0,46; 118,45)	Wysoka
	TOC s.c.		631	2 (0,3)				
Spadek szybkości wlewu	TOC i.v.	631	0	7,39** (0,15; 372,38)	Wysoka			
	TOC s.c.	631	1 (0,2)					

** Obliczono metodą OR Peto; *pacjenci z przynajmniej 1 działaniem niepożądanym* Obliczono na podstawie dostępnych danych; †NNT=10 (95% CI: 8; 17); †Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ‡ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ‡ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; † Wykazanie zależności efektu od dawki; †Niezgodność definicji punktu końcowego

Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano więcej przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu do grupy otrzymującej TOC i.v. Obliczone ryzyko względne jest na korzyść grupy kontrolnej. Obliczony parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 8; 17), a zatem lecząc 10 pacjentów TOC s.c. zamiast TOC i.v. przez

okres 24 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych analizowane odsetki były niskie i zbliżone w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Obliczone dla nich ryzyka względne lub ilorazy szans metodą Peto nie wykazały istotności statystycznej wyników. Ponadto, przeprowadzona analiza post-hoc w podgrupach pacjentów ze względu na masę ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg) nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ogółem pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

8.7.8 Parametry laboratoryjne

W badaniu SUMMACTA oceniono nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych po 24 tygodniach leczenia.

Tabela 20 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–działania niepożądane po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC l.v. (SUMMACTA)

Parametr	Interwencja	N	n (%)	RR* (95% CI)	NINH	GRADE	
Zmiana z prawidłowej wartości ALAT na początku badania do wartości nieprawidłowego wyniku	>3 ULN	TOC s.c.	631	289 (45,8)	1,17 (1,03; 1,34)	15 (9; 100)	Wysoka
		TOC l.v.	631	246 (39,0)			
	>3. do 5 ULN	TOC s.c.	631	24 (3,8)	0,92 (0,54; 1,59)	-	Wysoka
		TOC l.v.	631	26 (4,1)			
		TOC s.c.	631	6 (1,0)	1,00 (0,32; 3,08)	-	Wysoka
		TOC l.v.	631	6 (1,0)			
>5 ULN	TOC s.c.	631	233 (36,9)	1,08 (0,93; 1,26)	-	Wysoka	
	TOC l.v.	631	215 (34,1)				
	TOC s.c.	631	5 (0,8)	0,83 (0,26; 2,72)	-	Wysoka	
	TOC l.v.	631	6 (1,0)				
Zmiana z prawidłowej wartości ASPAT na początku badania do wartości nieprawidłowego wyniku	>5 ULN	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,50 (0,05; 5,50)	-	Wysoka
		TOC l.v.	631	2 (0,3)			
	>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	Wysoka
		TOC l.v.	631	86 (13,6)			
		TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	Wysoka
		TOC l.v.	631	61 (9,7)			
Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	631	86 (13,6)				
	Stopień 2 (1000 do <1500)	631	61 (9,7)				

Parametr		Interwencja	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNH	GRADE
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej <100	Stopień 3 (500 do <1000)	TOC s.c.	631	17 (2.7)	1.33 (0.97; 1.82)		Wysoka
		TOC l.v.	631	20 (3.2)			
		TOC s.c.	631	1 (0.2)			
Stężenie cholesterolu HDL z wartości początkowej <40 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	Stopień 4 (<500)	TOC l.v.	631	0 (0)			Wysoka
		TOC s.c.	631	54 (8.6)			
		TOC l.v.	631	59 (9.4)			
Liczba płytek krwi (błądki krwi/ mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (75,000 do <LLN)	TOC s.c.	631	1 (0.2)			Wysoka
		TOC l.v.	631	2 (0.3)			
		TOC s.c.	631	0 (0)	0.14 [^] (0.00; 6.82)		Wysoka
Stężenie cholesterolu z wartości początkowej <200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	Stopień 2 (25,000 do <50,000)	TOC l.v.	631	1 (0.2)			Wysoka
		TOC s.c.	631	0 (0)			
		TOC l.v.	631	0 (0)			
Stężenie cholesterolu z wartości początkowej <200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	Stopień 3 (25,000 do <50,000)	TOC s.c.	631	106 (16.8)			Wysoka
		TOC l.v.	631	104 (16.5)			
		TOC s.c.	631	44 (7.0)	1.69 (1.06; 2.71)	34 (20.0%)	Wysoka
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej <100	Stopień 4 (<25,000)	TOC s.c.	631	20 (3.2)	0.83 (0.47; 1.49)		Wysoka
		TOC l.v.	631	24 (3.8)			
		TOC s.c.	631	1 (0.2)	0.25 (0.03; 2.23)		Wysoka
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej <100	Stopień 4 (<25,000)	TOC l.v.	631	4 (0.6)			Wysoka
		TOC s.c.	631	71 (11.3)			
		TOC l.v.	632	76 (12.0)	0.93 (0.69; 1.27)		Wysoka

Parametr	mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	Interwencja	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNH	GRADE
Stężenie trójglicerydów z wartości początkowej < 150 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	130 do < 160 mg/dL	TOC s.c.	631	25 (4,0)	1,92 (0,99; 3,72)		Wysoka
		TOC i.v.	631	13 (2,1)			
	≥160 mg/dL	TOC s.c.	631	5 (0,8)		1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka
		TOC i.v.	631	5 (0,8)			
	150–500 mg/dL	TOC s.c.	631	117 (18,5)		1,21 (0,94; 1,54)	Wysoka
		TOC i.v.	631	97 (15,4)			
500 mg/dL	TOC s.c.	631	1 (0,2)		7,39 ^a (0,15; 372,38)	Wysoka	
TOC i.v.	631	0 (0)					

ULN-górna granica normy; LLN-dolna granica normy; ALAT-aminotransferaza alaninowa; ASPAT-aminotransferaza asparaginianowa; HDL - lipoproteiny wysokiej gęstości; LDL - lipoproteiny niskiej gęstości; CTCAE common terminology criteria of adverse events, określające stopień toksyczności; ANG-bezwzględna liczba neutrofilii; ^aObliczono metodą OR-Peto; * Obliczono na podstawie dostępnych danych; ¹Nieprzeżyłne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵ Niezgodność definicji punktu końcowego

Częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT > 3 ULN, liczby neutrofilii: stopień 1 (1500 do < LLN); stężenia cholesterolu ≥ 240 mg/dL była znamienne większa w grupie TOC s.c. niż w grupie TOC i.v. Obliczone dla tych parametrów ryzyka względne wykazały znamienne statystyczną wyników na korzyść kontroli. Jednak wysoka górna wartość przedziału ufności dla NNH może sugerować brak istotności klinicznej wyników. W przypadku pacjentów z małą liczbą płytek krwi oraz liczby neutrofilii prawie wszystkie wydarzenia były 1 stopnia toksyczności. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej wyników.

8.7.9 Immunogenność

W badaniu SUMMACTA poddano ocenie immunogenność. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźniki zapalenia (CRP i OB) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	SUMMACTA	GRADE
Immunogenność	<p>U 5 (0,8%) pacjentów w każdej grupie terapeutycznej stwierdzono przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. U żadnego pacjenta z poważną reakcją nadwrażliwości nie rozwinęły się przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. 1 pacjent z grupy TOC s.c. z przeciwciałami anti-TOC miał niepożądaną reakcję w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p>Żaden z pacjentów u którego wykryto przeciwciała przeciwko tocilizumabowi nie wycofał się z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub utraty skuteczności. Nie zaobserwowano wpływu przeciwciał na farmakokinetykę tocilizumabu.</p>	

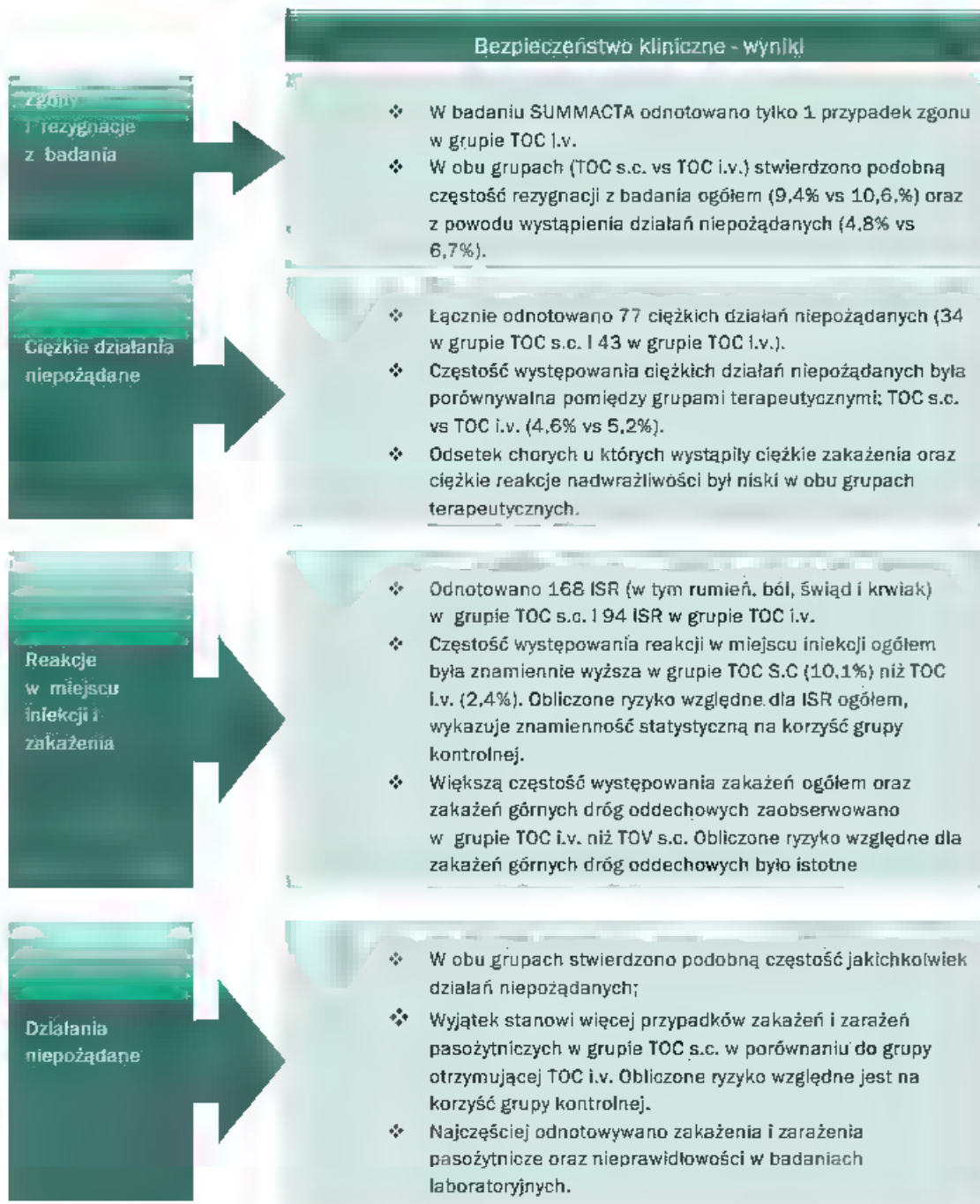
*Brak możliwości wykonania obliczeń ze względu na brak precyzyjnych danych liczbowych; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵ Niezgodność definicji punktu końcowego

8.8 Podsumowanie wyników analizy głównej

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne (SUMMACTA) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tocilizumabu s.c. (TOC s.c.) z tocilizumabem i.v. (TOC i.v.) w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Obie postaci leku podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W populacji uwzględnionej w przeglądzie, średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 wynosił wyjściowo 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby. W aktualnym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie populację stanowią dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym (DAS>5,1) [15]. Zatem możemy stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego.

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.





9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa zostaną przeszukane strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- EMA -*European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA-Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [9].

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono, zatem randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone na jak najliczniejszej populacji pacjentów (>100 pacjentów na ramię terapeutyczne).

9.1 Dane na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego (ChPL)

Bezpieczeństwo tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej w ChPL zostało zaprezentowane na podstawie badania klinicznego podwójnie zaślepionego porównującego TOC s.c. vs TOC i.v. obejmującego 1262 chorych na RZS. Profil bezpieczeństwa i immunogenność TOC s.c. była porównywalna z TOC i.v. Nie odnotowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych. Wyższą częstość reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w ramieniu TOC s.c. w porównaniu do placebo podawanego również w postaci podskórnej.

W związku, iż profil bezpieczeństwa TOC s.c. jest identyczny z TOC i.v., w poniższej tabeli zaprezentowano najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego zarejestrowane w badaniach klinicznych. Bezpieczeństwo TOC i.v. zostało zaprezentowane na podstawie 4 badań klinicznych. Analizę długookresowej ekspozycji na tocilizumab objęto populację wszystkich

pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie badania z podwójnie ślepą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów, 3577 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

Tabela 22 Działania niepożądane zgodne z CHPL [9]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, ówrodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, neutropenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*		Hipertriglicydemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszność	
Zaburzenia nerek			Kamica nerkowa
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy

* Łącznie z przypadkami zieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z DMARDs) są zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, bóle głowy, nadciśnienie i zwiększenie aktywności AIAT.

W tabeli poniżej zaprezentowano wybrane działania niepożądane po zastosowaniu TOC s.c.

Tabela 23 Wybrane działania niepożądane zgodne z CHPL [9]

Działanie niepożądane	Opis
Reakcje w miejscu iniekcji	W trakcie 6 miesięcznego okresu obserwacji częstość reakcji w miejscu iniekcji w grupie TOC S.C wynosiła 10,1% (64/631) i 2,4% (15/631) w grupie placebo podawanego podskórnie. Odnotowano: rumień, świąd, ból i krwiak jednak zaznaczono, iż miały one charakter łagodny do umiarkowanego. Większość z nich nie wymagała odstawienia leku oraz nie przyczyniała się do rezygnacji z leczenia.
Immunogenność	Łącznie 625 pacjentów otrzymujących tygodniowo 162 mg tocilizumabu przebadano pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko tocilizumabowi. U 5 pacjentów (0,8%) stwierdzono przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. U wszystkich z nich doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących. Ogółem 434 pacjentów otrzymujących co drugi tydzień 162 mg tocilizumabu przebadano pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko tocilizumabowi. U siedmiu pacjentów (1,6%) wykryto przeciwciała przeciwko tocilizumabowi; u sześciu (1,4%) z tych pacjentów były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko tocilizumabowi. U czterech pacjentów (0,9%) wykryto przeciwciała przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE. Nie zaobserwowano korelacji rozwoju przeciwciał z odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.
Nieprawidłowości hematologiczne	Granulocyty obojętnochłonne: Podczas rutynowych kontroli laboratoryjnych po zastosowaniu TOC s.c. odnotowywano zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9 / l$ wystąpiło ono u 2,9% chorych. Nie zaobserwowano wyraźnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9 / l$, a występowaniem ciężkich zakażeń. Płytki krwi: nie odnotowano u żadnego pacjenta spadku liczby płytek krwi do $\leq 50 \times 10^3 / ul$. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: zwiększenie ALAT lub ASPAT $\geq 3 \times GGN$ wystąpiło u 6,5% i 1,4% pacjentów, odpowiednio w grupie TOC s.c. i PL s.c. Parametry gospodarki lipidowej: utrzymujące podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego $> 6,2 \text{ mmol} / l$ (240 mg/dl) u 19% pacjentów otrzymujących TOC s.c. oraz u 9% stały wzrost LDL do $\geq 4,1 \text{ mmol} / l$ (160 mg/dl).

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu RoActemra®.

Tabela 24 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [9]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
Zakażenia	U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym tocilizumab przypadki zgłaszano ciężkiego zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. U chorych z czynnym zakażeniem nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra. Jeśli w trakcie leczenia rozwinię się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Należy zwrócić szczególną ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia tocilizumabem u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń. Wczesne wykrycie ciężkiego zakażenia u chorych na RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego otrzymujących leczenie biologiczne wymaga zachowania szczególnej czujności, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
	na białko C – reaktywne, granulocyty obojętnochłonne oraz dolegliwości i objawy zakażenia.
Gruźlica	<p>Rekomenduje się przeprowadzenie badań przesiewowych u chorych na RZS zaczynających leczenie lekami biologicznymi w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwciepłotkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów z zaburzoną odpornością.</p> <p>Należy zwrócić uwagę pacjentom, aby w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka) w trakcie terapii zwrócili się do lekarza.</p>
Reaktywacja zakażenia wirusowego	W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B).
Powikłania zapalenia uchyłków jelita	Niezbędnie często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu RoActemra u chorych na RZS (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.
Reakcje nadwrażliwości	Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksji odnotowano w związku z zastosowaniem produktu RoActemra. Takie reakcje mogą być bardzo poważne i potencjalnie śmiertelne u pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu steroïdy i leki przeciwhistaminowe. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ciężkiej reakcji związanej z wlewem, podawanie produktu RoActemra należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.
Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzona czynność wątroby	W trakcie leczenia tocilizumabem zwłaszcza gdy jest w skojarzeniu z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby.
Zaburzenia hematologiczne	<p>W trakcie stosowania leczenia skojarzonego TOC w dawce 8 mg/kg mc. z MTX odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.</p> <p>Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem RoActemra z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej $2 \times 10^9/l$.</p> <p>Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (np. liczba płytek poniżej $100 \times 10^3/\mu l$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia produktem RoActemra u pacjentów z $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu l$.</p> <p>Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń.</p> <p>U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej.</p>
Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	<p>W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby.</p> <p>Odnotowywano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat). Należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność wątroby, w tym ocenę stężenia bilirubiny, jeżeli istnieją wskazania kliniczne.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT).</p>

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
	<p>lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą > 5 x GGN.</p> <p>U chorych na RZS aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w oparciu o aktywności transaminaz - patrz punkt 4.2.</p> <p>W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT >3-5 x GGN potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem RoActemra.</p>
Parametry gospodarki lipidowej	<p>U pacjentów leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej: stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz triglicerydów.</p> <p>Parametry gospodarki lipidowej powinny być sprawdzone od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi leczenia hiperlipidemii.</p>
Zaburzenia neurologiczne	<p>Lekarze prowadzący pacjentów leczonych produktem RoActemra powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne.</p>
Nowotwór złośliwy	<p>U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinęcia się nowotworów złośliwych.</p>
Szczepienia	<p>Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych atenuowanych podczas leczenia produktem RoActemra.</p>
Ryzyko sercowo-naczyniowe	<p>U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).</p>
Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF	<p>Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu RoActemra w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS. Nie zaleca się podawania produktu RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.</p>

9.2 Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL

9.2.1 FDA

Odnaleziono dokument FDA „BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS)”, który został przygotowany dla pracowników służby zdrowia w celu przedstawienia informacji o poważnych zagrożeniach związanych z zastosowaniem leku Actemra® w postaci wlewu dożylnego i postaci podskórnej.

Główne ostrzeżenia dotyczyły:

- Ciężkie zakażenia;
- Perforacje przewodu pokarmowego;
- Reakcje nadwrażliwości w tym reakcję anafilaktyczną;
- Choroby wątroby lub zaburzenia czynności wątroby;
- Parametry laboratoryjne (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie parametrów lipidowych we krwi);
- Nowotwory;

- Zaburzenia demielinizacyjne.

Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem leku Actemra pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu RoActemra [10].

9.2.2 URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) zamieszczono komunikat bezpieczeństwa z dnia 2 grudnia 2010 roku dotyczący wystąpienia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem pacjenta po leczeniu tocilizumabem (RoActemra) podawanego we wlewie dożylnym. W związku z powyższym pracownicy służby zdrowia muszą zwracać uwagę na objawy reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej, które mogą wystąpić u pacjenta w trakcie leczenia tocilizumabem jak i podczas podawania leku. Ostrzeżenie przedstawione w komunikacie zostało uwzględnione w aktualnej ChPL dla produktu RoActemra podawanego w postaci wlewu dożylnego oraz w postaci podskórnej [11].

9.2.3 EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania produktu RoActemra w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

9.3 Dane pochodzące z badań randomizowanych nieuwzględnionych w analizie głównej

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 badania RCT (BREVACTA [12], MUSASHI [13]), które stanowiły randomizowane badania kliniczne podwójnie zaślepienie, w których porównywano efektywność kliniczną tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie z placebo podawanym podskórnie (BREVACTA) oraz tocilizumabem podawanym w postaci wlewu dożylnego w dawce 8mg/kg mc co 4 tygodnie (MUSASHI). Obie próby kliniczne nie zostały uwzględnione w analizie głównej ze względu na schemat dawkowania niezgodny z zarejestrowanym wskazaniem: tocilizumab w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu.

Poniżej charakterystyka włączonych badań (BREVACTA, MUSASHI). Dane do badania BREVACTA zostały zaczerpnięte ze strony internetowej www.clinicaltrials.gov (NCT01232569). Badanie zostało zidentyfikowane podczas wyszukiwania badań nieopublikowanych.

Tabela 25 Charakterystyka badań (BREVECTA, MUSASHI)

Badanie	BREVECTA	MUSASHI
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie
Okres obserwacji	24 tygodnie	24 tygodnie
Interwencja	TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie w skojarzeniu z DMARDs vs placebo podawane w postaci podskórnej co 2 tygodnie +DMARDs	TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie w monoterapii+placebo i.v. (co 4 tygodnie) vs TOC i.v. w dawce 8 mg/kg mc podawane co 4 tygodnie w monoterapii +placebo s.c. (podawany co 2 tygodnie)
Populacja	N=656 (w tym N=438: TOC s.c. i N=218: PL s.c.) Dorośli pacjenci z RZS o nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego.	N=348 (w tym N=173 TOC s.c. i N=218 TOC i.v.) Dorośli pacjenci z RZS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie DMARDs.

9.3.1 Zgony i rezygnacje z leczenia

W tabeli poniżej zaprezentowano częstość występowania zgonów oraz rezygnacji z badania wraz z ich powodami po 24 tygodniowym leczeniu tocilizumabem w postaci podskórnej.

Tabela 26 Zgony, rezygnacje z badania (BREVECTA, MUSASHI)

Parametr	BREVECTA n/N (%)	MUSASHI n/N (%)
Zgony	2/438 (0,46)	0/173 (0)
Rezygnacje z badania ogółem	28/438 (6,39)	12/173 (6,93)*
Rezygnacje z powodu AEs	9/438 (2,05)	3/173 (1,73)
Rezygnacje z powodu nieskuteczności leczenia	1/438 (0,23)	3/173 (1,73)
Rezygnacje z okresu follow up	4/438 (0,91)	bd

AEs-adverse events; bd-brak danych; * faza double blind

W badaniu BREVECTA zarejestrowano 2 zgony, natomiast w badaniu MUSASHI nie odnotowano zgonów.

9.3.2 Ciężkie działania niepożądane

Poniżej zaprezentowano częstość występowania poważnych działań niepożądanych po 24 tygodniowym leczeniu tocilizumabem w postaci

podskórnej. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych (SOC) i częstości ich występowania.

Tabela 27 Ciężkie działania niepożądane (BREVECTA, MUSASHI)

Parametr	BREVECTA n/N (%)	MUSASHI n/N (%)
Ciężkie działania niepożądane ogółem	20/437 (4,58)	13/173 (7,5)
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem	bd	6/173 (3,5)
Ciężkie zakażenia	bd	3/173 (1,2)
Zaburzenia żołądka i jelit	1/437 (0,23)	4/173 (2,31)
Zaburzenia układu immunologicznego	1/437 (0,23)	bd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12/437 (2,75)	2/173 (1,16)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3/437 (0,69)	1/173 (0,59)
Zaburzenia układu nerwowego	2/437 (0,46)	1/173 (0,59)
Zaburzenia psychiczne	1/437 (0,23)	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2/437 (0,46)	bd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1/437 (0,23)	2/173 (1,16)
Zaburzenia naczyniowe	2/437 (0,46)	1/173 (0,59)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0/437 (0,0)	4/173 (2,31)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0/437 (0,0)	2/173 (1,16)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bd	1/173 (0,59)

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania poważnych działań niepożądanych w obu analizowanych badaniach była niska.

9.3.3 Działania niepożądane

W badaniu BREVACTA oceniono częstość występowania działań niepożądanych po 24 tygodniowym leczeniu tocilizumabem w postaci podskórnej. Działania

niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych (SOC) i częstości ich występowania.

Tabela 28 Działania niepożądane (BREVECTA)

Parametr	BREVECTA n/N (%)
Działania niepożądane ogółem	125/437 (28,6)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	23/437 (5,25)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	31/437 (7,09)
Badania laboratoryjne	127/437 (29,06)
Zaburzenia układu nerwowego	24/437 (5,49)

Najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze (infekcje górnych dróg oddechowych) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wzrost stężenia ALAT i ASPAT).

Tabela 29 Działania niepożądane (MUSASHI)

Parametr	MUSASHI n/N (%)
Działania niepożądane ogółem	154/173 (89,0)
Działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem	144/173 (83,2)
Zakażenia	72/173 (41,6)
Zapalenie nosogardzieli	31/173 (17,9)
Reakcje w miejscu iniekcji	21/173 (12,1)

Najczęstszymi odnotowanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia w tym zapalenie nosa i gardła. Reakcje w miejscu iniekcji obejmowały rumień (21 pacjentów), krwihak, świąd, krwawienie, swędzenie, ból oraz pokrzywka. Zaznaczono, że miały one charakter łagodny i nie prowadziły do przerwania leczenia. Żaden pacjent nie doświadczył reakcji nadwrażliwości w tym reakcji anafilaktycznej.

W badaniu MUSASHI wykazano, iż profil bezpieczeństwa TOC s.c. był zbliżony z bezpieczeństwem TOC i.v.

9.3.4 Parametry laboratoryjne

W tabeli poniżej przedstawiono nieprawidłowości laboratoryjne zarejestrowane po 24 tygodniach leczenia.

Tabela 30 Parametry laboratoryjne (MUSASHI)

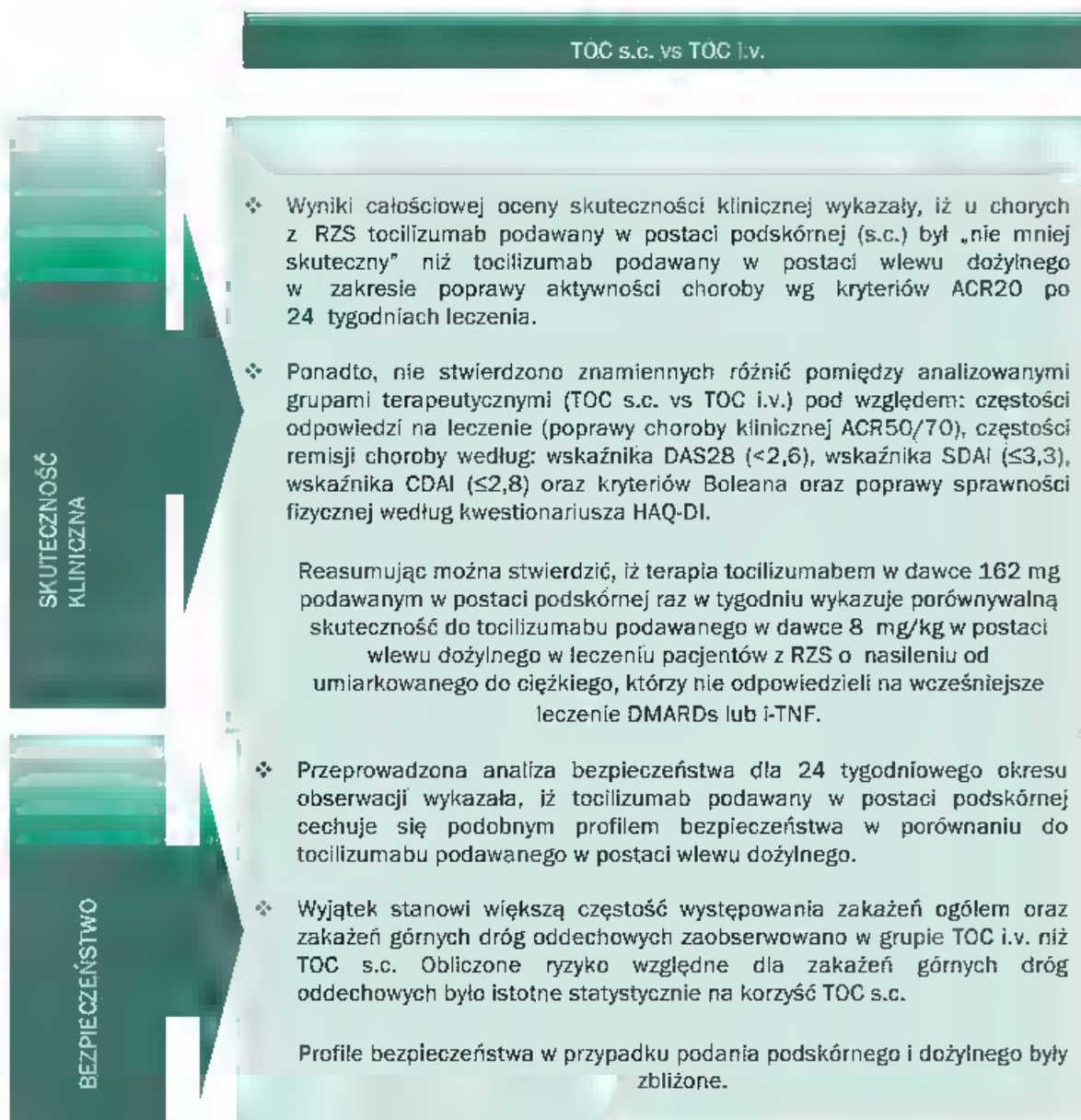
Parametr	MUSASHI n/N	
Stężenie cholesterolu z wartości początkowej < 200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	200 do < 240	65/136
	≥ 240	32/136
Stężenie cholesterolu HDL z wartości początkowej < 40 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	40 do < 60	18/29
	≥ 60	0/29
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej < 100 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	100 do < 130	51/93
	130 do < 160	24/93
	160 do < 190	1/93
Stężenie ALAT z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	35/164
	Stopień 2	4/164
	Stopień 3	1/164
Stężenie ASPAT z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	21/168
	Stopień 2	1/168
	Stopień 3	1/168
Stężenie bilirubiny całkowitej z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	21/173
	Stopień 2	3/173
	Stopień 3	0/173
Stężenie neutrofilii z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	19/170
	Stopień 2	16/170
	Stopień 3	5/170

*obliczono na podstawie dostępnych danych

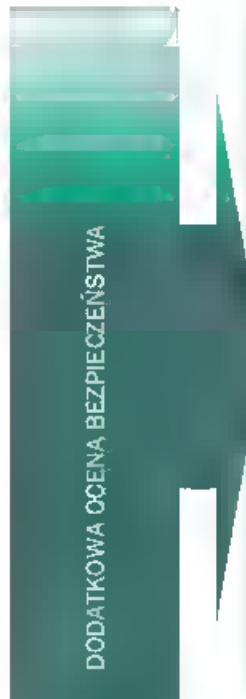
Częstość występowania neutrofilii oraz bilirubiny stopnia 3 była niska, najczęściej odnotowywano nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych stopnia 1 lub 2. Zaznaczono także, iż żaden pacjent, u którego wykryto przeciwciała przeciwko tocilizumabowi nie zrezygnował z badania oraz nie wpłynęło to na skuteczność kliniczną.

Podsumowując powyższe możemy stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego RoActemra oraz z badaniem klinicznym włączonym do analizy głównej.

10 Wnioski z analizy głównej



11 Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa



DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

- ❖ Zgodnie z ChPL profil bezpieczeństwa i immunogenność TOC s.c. była porównywalna z TOC i.v. Nie odnotowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych. Wyższą częstość reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w ramieniu TOC s.c. w porównaniu do placebo podawanego również w postaci podskórnej.
- ❖ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na 2 randomizowanych próbach klinicznych wykazała, iż częstość występowania poważnych działań niepożądanych w obu analizowanych badaniach była niska.
- ❖ Najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze (infekcje górnych dróg oddechowych) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wzrost stężenia ALT i AST).

Profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanym badaniu klinicznym i ChPL.

12 Ograniczenia

- ❖ Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba odnalezionych dowodów naukowych. W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wyłącznie 1 badanie randomizowane spełniające kryteria włączona do analizy głównej SUMMACTA. Jednak należy zaznaczyć, iż badanie cechuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną gdyż zostało przeprowadzone na dużej próbie (N=1265).
- ❖ Wyniki dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej: remisja choroby wg wskaźnika DAS28, wskaźnika SDAI ($\leq 3,3$), CDAI ($\leq 2,8$), kryteriów Booleana oraz ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI zostały przedstawione dla populacji per protocol (PP). Dla głównego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20 wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT oraz PP. Przy czym należy zaznaczyć, iż w badaniach testujących hipotezę non-inferiority podstawowym podejściem w analizie statystycznej jest analiza *per-protocol*.
- ❖ Innym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników dla punktów końcowych wartość OB oraz stężenie CRP w sposób szcątkowy, co uniemożliwiało przeprowadzenie analizy statystycznej.
- ❖ Stosowanie terapii współtowarzyszącej (glikokortykosteroidy: ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalent oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne: w maksymalnej rekomendowanej dawce) było dopuszczalne w badaniu. Ww. ograniczenie nie ma wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników, ze względu na fakt, iż stosowanie terapii GKS stanowi standardowe postępowanie w przypadku tej choroby.
- ❖ Interwencje oceniane w badaniu SUMMACTA włączonego do analizy głównej podawane są w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (w tym ponad 80% pacjentów przyjmowało MTX). Zgodnie z zapisem programu lekowego tocilizumab wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu (nietolerancja, lub gdy dalsze leczenie metotresksatem nie jest wskazane), tocilizumab może być podany jako monoterapia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badania, w którym tocilizumab byłby podawany w monoterapii. Odnalezione badanie MUSASHI oceniało tocilizumab podawanego w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie. Ww. próba kliniczna nie została uwzględniona w analizie głównej ze względu na niezgodny schemat podawania z zarejestrowanym wskazaniem:

tocilizumab w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu. Wyniki tego badania zostały przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

13 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było wykazanie, że zastosowanie tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej (s.c.) z leczeniem skojarzonym lub w monoterapii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX lub i-TNF posiada „nie mniejszą” skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z tocilizumabem podawanym w postaci infuzji dożyłnej.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTM [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT (SUMMACTA) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej z tocilizumabem podawanym w postaci wlewu dożyłnego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa włączono próby kliniczne z randomizacją niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej.

Do analizy włączono badanie RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTM charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ IIA, czyli poprawie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

Zgodnie z zapisem obecnego i wnioskowanego programu lekowego [14, 15] tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia w populacji dorosłych pacjentów, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono:

- niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub
- niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach niniejszego lub innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

o przebiegu agresywnym inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF), pod warunkiem, że tocilizumab nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia.

Populacja zgodna z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) jest szersza w stosunku do populacji określonej w aktualnym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie oraz projektem programu lekowego poszerzonego o tocilizumab s.c. Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z zapisem PL, oparte zostało o badanie, w których populacja włączona została zdefiniowana szerzej – pacjenci z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W populacji uwzględnionej w przeglądzie, średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 wynosi 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby. W aktualnym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie populację stanowią m.in. dorośli pacjenci o agresywnym przebiegu choroby ze stopieniem aktywności schorzenia określony jako DAS28 większy niż 5,1. Zatem możemy stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego.

W proponowanym programie lekowym [14] TOC s.c. powinien być podawany jeden raz na tydzień w dawce 162 mg, niezależnie od masy ciała pacjenta. Ponadto, leczenie tocilizumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia. W badaniu SUMMACTA tocilizumab w postaci podskórnej podawany był w dawce 162 mg raz na tydzień. Ponadto, TOC s.c. stosowany był zarówno w skojarzeniu (79,7% pacjentów w grupie TOC s.c. i przyjmowało MTX) jak i w monoterapii. Zastosowana interwencja w badaniu SUMMACTA jest zgodna ze schematem i dawkowaniem tocilizumabu w postaci podskórnej zaprezentowanym w proponowanym programie lekowym.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię eksperta medycznego [redacted]. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano tocilizumab w postaci wlewu dożylnego (i.v.). Lek ten jest obecnie zarejestrowany w Polsce w leczeniu RZS oraz jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” [15].

Okres obserwacji w badaniu SUMMACTA wynosił 24 tygodnie. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego

RoActemra poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem RoActemra. W związku z czym przedstawiony okres obserwacji w badaniu możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

Zaprezentowana w badaniu SUMMACTA liczebność próby była wysoka. Do badania włączono łącznie (1265 pacjentów).

Podczas wyboru punktów końcowych wzięto pod uwagę dokument EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 05 December 2011 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2*) [15] oraz wytyczne EULAR [19] i ACR [17, 18]. Wyniki w badaniu SUMMACTA przedstawiane są dla klinicznie istotnych punktów końcowych oceniające objawy i aktywność choroby: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70; remisja choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28; ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI.

Badanie włączone do analizy głównej charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, gdzie uzyskało 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad. Precyzyjnie przedstawiono opis i metodę randomizacji i zaślepienia oraz utratę pacjentów z badania. Ponadto, badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnej imitacji (*double-dummy*).

Wyniki dla punktów końcowych za zakresu skuteczności klinicznej: remisja choroby wg wskaźnika DAS28, wskaźnika SDAI ($\leq 3,3$), wskaźnika CDAI ($\leq 2,8$), kryteriów Booleana oraz ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI zostały przedstawione dla populacji per protocol (PP). Dla głównego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20/50/70 wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT oraz PP. Przy czym należy zaznaczyć, iż w badaniach testujących hipotezę *non-inferiority* prawidłowym podejściem w analizie statystycznej jest analiza *per-protocol*.

Profil bezpieczeństwa tocilizumabu został uzupełniony także o komunikaty FDA, URPL oraz EMA. Ponadto, w ChPL podkreślono, iż profil bezpieczeństwa TOC s.c. jest porównywalny z TOC i.v., który został zarejestrowany w badaniach klinicznych.

Mając powyższe na uwadze wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest wysokie.

13.1 Dane dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej




Profil farmakokinetyczny tocilizumabu podawanego podskórnie jest inny od tocilizumabu podawanego dożylnie ze względu na różny schemat dawkowania leków. Głównymi ocenianymi punktami końcowymi z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki były: stężenie dawki wstępnej tocilizumabu (*C_{trough}*) w okresie 24 tygodni leczenia; średnie pole pod krzywą (AUC), maksymalne stężenie w osoczu (*C_{max}*) po 20 tygodniu leczenia; najniższe stężenie leku „trough” po 20 tygodniu leczenia.

W tabeli poniżej zaprezentowano pozostałe punkty końcowe określające profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny obu analizowanych Interwencji.

Tabela 31 Wyniki skuteczności klinicznej –punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki; TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	SUMMACTA
Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki	<p>Minimalny poziom stężenia substancji w surowicy wzrósł szybciej w grupie TOC s.c. niż TOC i.v. Badanie właściwości farmakokinetycznych wykazało, że plateau jest osiągane po 12 tygodniach leczenia w obu analizowanych grupach. W stanie stacjonarnym najniższe stężenie leku „trough” po 24 tygodniach wynosiło odpowiednio: 42 (27,4) µg/mL w grupie TOC s.c. i 18 (14,2) µg/mL w grupie TOC i.v. Autorzy badania SUMMACTA zaznaczają, iż pomimo wyższego stężenia leku „trough” w grupie TOC s.c. średnie wartości powierzchni pola pod krzywą AUC i stężenie maksymalne <i>C_{max}</i> w stanie stacjonarnym w grupie TOC i.v. były wyższe. W stanie stacjonarnym średnia AUC 20-24 tyg wynosiła 30 168 µg h/ml dla TOC s.c. i 41 304 µg h/ml dla TOC i.v. Wartości średnie <i>C_{max}</i> w 20 tygodniu wynosiło 52,7 (27,3) ng/ml dla tocilizumabu-s.c. i 233 (117) µg/ml dla tocilizumabu-i.v.</p>

14 Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie
	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie
	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia RZS w Polsce.

Data zakończenia analizy: maj 2014 r.

15 Załączniki

15.1 Strategie wyszukiwania

Tabela 32 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 08.05.14)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	982
#2	"tocilizumab" [Supplementary Concept]	569
#3	monoclonal antibody, MRA	982
#4	atlizumab	994
#5	Actemra	982
#6	roActemra	6
#7	Chugai brand of tocilizumab	982
#8	actemra 200	5
#9	r1569	5
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	999
#11	Arthritis, Rheumatoid	117 227
#12	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	91 485
#13	rheumatoid arthritis	117 227
#14	reumatoid arthritis	11
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	117 232
#16	#10 AND #15	617

Tabela 33 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 12.05.14)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'tocilizumab'/exp	3673
#2	tocilizumab	3747

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	monoclonal AND antibody, AND mra	53
#4	atlizumab	444
#5	actemra	314
#6	roactemra	125
#7	chugai AND brand AND of AND tocilizumab	0
#8	actemra AND 200	5
#9	r1569	8
#10	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 808
#11	'rheumatoid arthritis'/exp	149 057
#12	reumatoid AND arthritis	297
#13	rheumatoid AND arthritis	162 538
#14	#11 OR #12 OR #13	163 980
#15	#10 AND #14	2799

Tabela 34 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 08.05.14)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	81
#2	monoclonal antibody, MRA	8
#3	atlizumab	5
#4	Actemra	6
#5	roActemra	4
#6	Chugai brand of tocilizumab	0
#7	actemra 200	0
#8	r1569	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	90
#10	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid]	4 108
#11	Arthritis, Rheumatoid	6 847
#12	rheumatoid arthritis	6 847
#13	reumatoid arthritis	40
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	6 851
#15	#9 AND #14	78

Tabela 35 CRD (data 08.05.2014)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(tocilizumab)	29
#2	(monoclonal antibody, MRA)	0
#3	(atlizumab)	0
#4	(Actemra)	1
#5	(roActemra)	2
#6	(Chugai brand of tocilizumab)	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#7	(actemra 200)	0
#8	(r1569)	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	29
#10	(Arthritis, Rheumatoid)	0
#11	MeSH DESCRIPTOR Arthritis, Rheumatoid	504
#12	(rheumatoid arthritis)	752
#13	(reumatoid arthritis)	0
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	802
#15	#9 AND #14	27

15.2 Strategia wyszukiwania (badania nieopublikowane)

Tabela 36 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 12.05.14)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	22
#2	rheumatoid arthritis and tocilizumab	176

15.3 Ocena wiarygodności badań

15.3.1 Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD

Tabela 37 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [5]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
Suma	5

15.3.2 Ocena wiarygodności dla badań nierandomizowanych [6]

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) •
- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- c. brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków •
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej •

- b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- a. brak choroby w wywiadzie *
- b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak *
- b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
- d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych []

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części

Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane

w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
- c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy

d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
- b. dobrani w inny sposób
- c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad
- c. spontaniczne raportowanie
- d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak
- b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
- c. Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
- b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)
- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
- b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

15.4 Skale i kwestionariusze

15.4.1 Kryteria rozpoznania RZS

Tabela 38 Kryteria rozpoznania RZS zgodne z ACR/EULAR 2010 [20, 21]

A. Zajęcie stawów	
1 duży staw*	0
2-10 dużych stawów	1
1-3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)**	2
4-10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	3
>10 stawów (zajęty co najmniej jeden mały staw)***	4
	5
B. Testy serologiczne (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)	
ujemne RF i ACPA	0
• dodatnie w niskim mianie RF lub ACPA	2
• dodatnie w wysokim mianie RF lub ACPA	3
C. Wskaźnik ostrej fazy (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)	
• prawidłowe wartości CRP i OB	0
• nieprawidłowe wartości CRP i OB	1
D. Czas trwania objawów	
< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1

RF – czynnik reumatoidalny, ACPA – przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi, CRP – białko C-reaktywne, OB – odczyn Biernackiego;

Ad A. Zajęcie stawu oznacza obrzęk lub bolesność w trakcie badania, ocena kliniczna może być potwierdzona wykazaniem zapalenia błony maziowej za pomocą badań obrazowych (np. USG, RM);

* Duże stawy: barkowe, łokciowe, biodrowe, kolanowe, skokowe.

** Małe stawy: śródrečno-palczkowe, międzypalczkowe bliższe, międzypalczkowy staw kciuka, nadgarstkowy.

*** Nie dotyczy stawów: międzypalczkowych dalszych, śródrečno-palczkowego kciuka, śródstopno-palczkowego palucha oraz stawów ze świeżym urazem, który może być przyczyną dolegliwości.

Ad B. Miana autoprzeciwciał: „niskie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy najwyżej trzykrotnie, „wysokie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy ponad trzykrotnie. Jeśli dostępny jest tylko test jakościowy i jest dodatni, może być interpretowany tylko jako „niskie miano”.

Ad D. Czas trwania objawów oceniany jest na podstawie wywiadu z chorym i dotyczy wyłącznie stawów zajętych w czasie badania. Kryteria są ukierunkowane na chorych ze świeżymi objawami. Chorzy z postacią nadżerkową typową dla RZS i uprzednio spełniający obecne kryteria powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy z wieloletnią chorobą, również obecnie nieaktywną (leczoną lub nie), którzy na podstawie dostępnej dokumentacji spełniają te kryteria, powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy, którzy aktualnie kryteriów nie spełniają, powinni być ponownie oceniani w przyszłości i po spełnieniu kryteriów

Należy podkreślić, iż kryteria dotyczą populacji chorych z pewnym zapaleniem błony maziowej, w co najmniej jednym stawie, które nie może być lepiej uzasadnione przez inną chorobę. Pewne RZS rozpoznaje się, jeśli suma punktów wynosi ≥ 6 . Spełnienie punktacji ≥ 6 dotyczy danego punktu czasowego. Pacjenci z punktacją < 6 nie mogą być kwalifikowani, jako chorzy na RZS, ale w późniejszym czasie mogą spełnić kryteria dla pewnego RZS.

Oprócz zajęcia jednego małego stawu mogą być zajęte również inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione, jako małe lub duże (np. skroniowo–żuchwowy).

15.4.2 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS

Tabela 39 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [22]

Skala	Składowe	Interpretacja wyniku
1.	<p>DAS (disease activity score)</p> <p>W praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28, uwzględniającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczbę obrzękniętych stawów, • Liczbę bolesnych stawów, • OB. Lub CRP, • Ogólną ocenę aktywności choroby (skala VAS) 	<p>Zakres możliwych wartości:0-9,</p> <p>Ocena aktywności choroby: <2,6pkt: remisja</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤3,2-aktywność mała • >3,2 i ≤5,1-aktywność umiarkowana • >5,1-aktywność duża <p>Ocena odpowiedzi na leczenie: dobra-zmiana aktywności o $\geq 1,2$ i aktywności umiarkowana - zmiana o 0,6 i <1,2 i aktywność mała i umiarkowana albo zmiana o $\geq 1,2$ i aktywność duża i umiarkowana</p> <p>Brak odpowiedzi-zmiana 0 <0,6 albo o <1,2 i aktywność duża</p>
2.	<p>SDAI (simplified disease activity index)</p> <p>Uwzględnia te same stawy co DAS28</p> <p>Wartość SDAI=liczba bolesnych stawów +liczba obrzękniętych stawów</p> <p>+ogólna ocena aktywności choroby przez badającego wg skali VAS (0-10cm)</p> <p>+ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0-10cm)</p> <p>+stężenie CRP (0,1-10 mg/dl)</p>	<p>Zakres możliwych wartości 0,1-86</p> <p>Ocena aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤3,3-remisja • ≤11-aktywność mała • >11 i ≤26-aktywność umiarkowana • >26-aktywność duża <p>Ocena odpowiedzi na leczenie: duża poprawa-zmiana o >21</p> <p>Poprawa umiarkowana - zmiana o 10-21</p> <p>Brak zmiany -zmiana o ≤9</p>
3.	<p>CDAI (clinical disease activity index)</p> <p>Identyczny jak SDAI, poza tym , że uwzględnia CRP</p>	<p>Zakres możliwych wartości 0,1-76</p> <p>Ocena aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤2,8-remisja • ≤10 -aktywność mała • >10 i ≤22-aktywność umiarkowana • >22-aktywność duża
4.	<p>Kryteria remisji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba bolesnych stawów≤1 	Do stosowania w badaniach

Skala	Składowe	Interpretacja wyniku
wg ACR/EULAR	<ul style="list-style-type: none"> Liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS lub Likierca (0-10) ≤ 1 stężenie CRP (mg/dl) ≤ 1 albo SDAI $\leq 3,3$ 	kliniycznych

15.4.3 Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Tabela 40 Kwestionariusz HAQ [23]

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ
<p>Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia został stworzony w 1978 r. na Uniwersytecie Stanford w USA. Ze względu na swoją przydatność kliniczną jest często wykorzystywany zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce w reumatologii i innych dziedzinach medycznych.</p> <p>Najczęściej w praktyce klinicznej używa się pierwszej część tego kwestionariusza tzw. Indeks Upośledzenia – HAQ Disability Index (HAQ-DI). Pełen kwestionariusz HAQ zawiera dodatkowo analogową skalę oceny bólu i aktywności choroby, pytania dotyczące dolegliwości pozastawowych, współistnienia różnych chorób, dotychczasowego leczenia i jego efektów niepożądanych oraz pytania o koszty związane z chorobą.</p> <p>Kwestionariusz HAQ-DI jest podzielony na osiem sekcji, dotyczących różnych sfer codziennej aktywności. Są to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ubieranie się i mycie, 2) poranne wstawanie, 3) jedzenie, 4) chodzenie, 5) higiena osobista, 6) podnoszenie, 7) chwytanie, 8) inne czynności. <p>Chory ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji w czterostopniowej skali. Ta punktacja przedstawia się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykonuję bez żadnej trudności – 0 pkt • wykonuję z niewielką trudnością - 1 pkt • wykonuję z dużą trudnością - 2 pkt • nie mogę wykonać - 3 pkt <p>Wynik otrzymuje się przez zsumowanie po jednej, najwyżej punktowanej, oceny w domenie i podzieleniu przez ilość domen. Wynik HAQ-DI jest możliwy od 0 do 3.</p>

15.5 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

Tabela 41 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej:	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 4.1.2
▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.		
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6, 6.1, 6.2
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt. 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5.4; 5.5
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.4
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.5
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 8.6, 8.7
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 7
Przegląd, o którym mowa w pkt. 3, zawiera:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 4.1.1 AKL Rozdział 8.4, 13

Parametr		Komentarz
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5 AKL Rozdział 13
Przeгляд, o którym mowa w pkt. 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z Inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6.1 AKL Rozdział 13
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 15.1, 15.2
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5.4, 6.1
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 8.6.1
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.4
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
d. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.4
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.5
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 8.6, 8.7
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 8.7.2
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2

Parametr		Komentarz
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt. 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8, 8.6, 8.7
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9 9.2
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16, 18
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16, 18

15.6 Formularz ekstrakcji danych

Tabela 42 Formularz ekstrakcji danych; Data Collection Form (DCF)

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 43 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 44 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

16 Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia
Alfreijat M, Habibi M, Bhatia P, Bhatia A. Severe hepatitis associated with tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2013 Jul;52(7):1340-1.	Listy, komentarze
Nakamura M, Tokura Y. Tocilizumab-induced erythroderma. <i>Eur J Dermatol</i> . 2009 May-Jun;19(3):273-4.	Listy, komentarze
Baccouche K, Sellam J, Guegan S, Aractingi S, Berenbaum F. Crusted Norwegian scabies, an opportunistic infection, with tocilizumab in rheumatoid arthritis. <i>Joint Bone Spine</i> . 2011 Jul;78(4):402-4.	Opis przypadku
Finet A, Amini-Adle M, Balme B, Colson F, Thomas L. Nodular progression of lentigo malignant melanoma during a treatment with tocilizumab: cause or coincidence? <i>Clin Rheumatol</i> . 2013 Feb;32(2):277-80	Opis przypadku
Hirao M, Nampai A, Shi K, Yoshikawa H, Nishimoto N, Hashimoto. Diagnostic features of mild cellulitis phlegmon in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a report of two cases. <i>J. Mod Rheumatol</i> . 2011 Dec;21(6):673-7.	Opis przypadku
Ikegawa K, Hanaoka M, Ushiki A, Yamamoto H, Kubo K. A case of organizing pneumonia induced by tocilizumab. <i>Intern Med</i> . 2011;50(19):2191-3.	Opis przypadku
Izquierdo JH, Bonilla-Abadía F, Ochoa CD, Aguilimpia A, Tobón GJ, Cañas CA. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis due to Tocilizumab in a Rheumatoid Arthritis Patient. <i>Case Rep Rheumatol</i> . 2012;2012:517424.	Opis przypadku
Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, Miki Y, Mimori T, Tomimoto H, Takahashi R. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). <i>Intern Med</i> . 2009;48(15):1307-9.	Opis przypadku
Mahamid M, Mader R, Safadi R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. <i>Clin Pharmacol</i> . 2011;3:39-43	Opis przypadku
Nakahara H, Kamide Y, Hamano Y, Hosokawa T, Nishide M, Lin Y, Kawamoto K, Fusama M, Higa S, Kuroiwa T, Igarashi T, Kuritani T, Maeda K. A case report of a patient with rheumatoid arthritis complicated with <i>Mycobacterium avium</i> during tocilizumab treatment. <i>Rheumatol</i> . 2011 Dec;21(6):655-9.	Opis przypadku
Alvaro-Gracia JM, Fernández-Nebro A, García-López A, Guzmán M, Blanco FJ, Navarro FJ, Bustabad S, Armendáriz Y, Román-Ivorra JA; ACT SURE. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs or tumor necrosis factor inhibitors: Subanalysis of Spanish results of an open-label study close to clinical practice. <i>Reumatol Clin</i> . 2013 Oct 4. pii: S1699-258X(13)00149-6.	Nieadekwatna interwencja
Burmester GR, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking-Konert C, Rubbert-Roth. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). <i>A Ann Rheum Dis</i> . 2011 May;70(5):755-9.	Nieadekwatna interwencja
Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W, Bensen W, Nurmohamed MT, Krause A, Bernasconi C, Stancati A, Sibilia	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. <i>J. Ann Rheum Dis.</i> 2012 Dec;71(12):1950-4.	
Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Kleerman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. <i>Lancet.</i> 2013 May 4;381(9877):1541-50.	Nieadekwatna interwencja
Hirabayashi Y, Ishii T, Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. <i>Rheumatol Int.</i> 2010 Jun;30(8):1041-8.	Nieadekwatna interwencja
Kaneko A, Kida D, Saito K, Tsukamoto M, Sato T Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAl (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAl. <i>Rheumatol Int.</i> 2012 Nov;32(11):3631-7.	Nieadekwatna interwencja
Kaufmann J, Feist E, Roske AE, Schmidt WA Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. <i>Clin Rheumatol.</i> 2013 Sep;32(9):1347-55.	Nieadekwatna interwencja (Brak informacji o sposobie podania interwencji)
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yaguramaki H, Yamanaka H. Effectiveness and Safety of Tocilizumab: Postmarketing Surveillance of 7901 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. <i>J Rheumatol.</i> 2013 Nov 1.	Nieadekwatna interwencja
Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Terabe K, Fukaya N, Tsuchiya H, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Ishiguro N. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. <i>Kojima T, Mod Rheumatol.</i> 2012 Jun;22(3):370-5.	Nieadekwatna interwencja
Lang VR, Engbrecht M, Rech J, Nüsslein H, Manger K, Schuch F, Tony HP, Fleck M, Manger B, Schett G, Zwerina J. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2012 May;51(5):852-7	Nieadekwatna interwencja (Brak informacji o sposobie podania interwencji)
Leffers HC, Ostergaard M, Grintborg B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, Lorenzen T, Hansen A, Hansen MS, Jacobsen MS, Dreyer L, Hetland ML; all departments of rheumatology in Denmark. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Jul;70(7):1216-22.	Nieadekwatna interwencja (Brak informacji o sposobie podania interwencji)
Nakashima Y, Kondo M, Fukuda T, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Maekawa M, Nishizaka H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Shono E, Suematsu E, Shimauchi T, Tsuru T, Wada K, Yoshizawa S, Yoshizawa S, Iwamoto Y. Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice: results from 3 years of prospectively registered data. <i>Mod Rheumatol.</i> 2013 Apr 8.	Nieadekwatna interwencja
Pers YM, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Vainet M, De Jong A, Mercier G, Pallot Prades B, Wendling D, Gaudin P, Jorgensen C, Marotte H, Maillefert JF. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2013 Sep 19.	Nieadekwatna interwencja
Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T. Efficacy and	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). <i>Mod Rheumatol.</i> 2011 Apr;21(2):122-33.	
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Ito K, Yamanaka H.. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Dec;70(12):2148-51	Nieadekwatna interwencja
L. Traki. Responsiveness of the EuroQol EQ-5D and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab. <i>Clin Rheumatol.</i> (published online: 5 April 2014	Nieadekwatna interwencja
Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, Asai N, Kobayakawa T, Ishiguro N. A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) Study. <i>Mod Rheumatol.</i> 2013 Mar;23(2):245-53.	Nieadekwatna interwencja
Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, Kondo M, Ueki Y, Iwahashi M, Tohma S, Ohta S, Saeki Y, Tanaka T. A phase 3 study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2014 Mar;66 (3):344-54.	Nieadekwatna interwencja (dawkowanie)
Feidman D. Rangaraj M. Roane G. Ludivico C. Mysler E. Rowell L. Douglass W. Burmester G. Summacta: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab subcutaneous (SC) versus tocilizumab intravenous (IV), in combination with traditional dmards in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis (RA). <i>Internal Medicine Journal</i> (2013) 43 SUPPL. 2 (13).	Abstrakt konferencyjny
Kivitz A.J. Olech E. Borofsky M.A. Zazueta B.M. Navarro-Sarabia F. Rowell L. Nasmyth-Miller C. Pope J.E. A Randomized, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of tocilizumab subcutaneous versus placebo in combination with traditional dmards in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (BREVACTA) <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2013) 64:12 (4170)	Abstrakt konferencyjny
Ogata A. Effectiveness and tolerability of subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis patients switched from intravenous tocilizumab: Results from the extension period of the Musashi study. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2012) 64 SUPPL. 10 (S555).	Abstrakt konferencyjny
Burmester G.R. Andrea R.-R. Cantagrel A.G. Hall S. Leszczynski P. Feldman D. Rangaraj M.J. Roane G. Ludivico C.L. Ramirez F. Bao M. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab SC versus tocilizumab IV, in combination with traditional dmards in patients with moderate to severe RA. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2012) 64 SUPPL. 10 (S1075).	Abstrakt konferencyjny
Buckley F. Finckh A. W. Huizinga T. Dejonckheere F. Jansen J.P. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional dmards: A network meta-analysis <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> (2013) 52 SUPPL. 1 (i93).	Abstrakt konferencyjny
Meta-analysis of malignancies, serious infections, and serious adverse events with tofacitinib or biologic treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Ahadiet S. Checchio T. Tensfeldt T. French J. Krishnaswami S. Riese R. Menon S. Boy M.G. Geier J.L. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2012) 64 SUPPL. 10 (S726).	Abstrakt konferencyjny
Forsblad-d'Elia H. Bengtsson K. Kristensen L.-E. Jacobsson L.T.H. Drug survival, efficacy and predictors for survival on tocilizumab in real-life patients with rheumatoid arthritis; results from the Swedish biologics register <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2012) 64 SUPPL. 10 (S201).	Abstrakt konferencyjny

Referencje	Powód wykluczenia
Loza Cortina E, Perez Pampin E, Vila Fayos V, Romero Silva A.B, Balsa A. Patterns of tocilizumab use, and dosing among patients with rheumatoid arthritis in the clinical practice. Preliminary analyses of act-life study Tovar Beltran J.V, Guzman Ubeda M.A, Mateo Bernardo I, Garcia-Vicuna R, Rodriguez-Gomez M, Belmonte-Serrano M, Marras C. Arthritis and Rheumatism (2012) 64 SUPPL. 10 (S200).	Abstrakt konferencyjny
Leffers H.C, Ostergaard M, Grintborg B, Krogh N.S, Tarp U, Lorenzen T, Hansen A, Hansen M.S, Dreyer L, Jakobsen M.S, Hétland M.L. Two-year drug survival and treatment effect of abatacept and tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in routine care. Results from the nationwide danish danbio registry Arthritis and Rheumatism (2012) 64 SUPPL. 10 (S543).	Abstrakt konferencyjny
Yilmaz S, Simsek I. Early intervention in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on tocilizumab.. Ther Clin Risk Manag. 2013;9:403-408.	Opracowanie wtórne
Tanaka T, Ogata A, Narazaki M. Tocilizumab: An updated review of its use in the treatment of rheumatoid arthritis and its application for other immune-Mediated diseases. Clinical Medicine Insights: Therapeutics (2013) 5 (33-52).	Opracowanie wtórne
Cem Gabay, Paul Hasler. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13950	Opracowanie wtórne
Anjali Shetty. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. Drug Design, Development and Therapy 2014;8 349-364	Opracowanie wtórne
Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. Rheumatology (Oxford). 2012 Dec;51 Suppl 6:vi37-43	Opracowanie wtórne
Toshio Tanaka. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. Biologics: Targets and Therapy 2014;8 141-153.	Opracowanie wtórne
Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51 Suppl 5:v38-47.	Opracowanie wtórne
Pham T, Claudepierre P, Constantin A, de Bandt M, Fautrel B, Gossec L, Gottenberg JE, Goupille P, Guillaume S, Hachulla E, Masson C, Morel J, Puéchal X, Saraux A, Schaeferbeke T, Wendling D, Bruckert E, Pol S, Mariette X, Sibilia J; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tocilizumab: therapy and safety management. Joint Bone Spine. 2010 Jun;77 Suppl 1:S3-100	Opracowanie wtórne
Patel AM, Moreland LW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. Drug Des Devel Ther. 2010 Oct 1;4:263-78.	Opracowanie wtórne
Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. Biologics. 2008 Mar;2(1):75-82.	Opracowanie wtórne
Jones G, Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2010 Dec 19;3:81-9.	Opracowanie wtórne
Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2012 Jan;51(1):60-8.	Opracowanie wtórne
Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. Source Portland (OR): Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report Oregon Health & Science University; 2012. Mar. Drug Class Reviews.	Przegląd systematyczny
Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med. 2010 Mar;25(1):1-17.	Przegląd systematyczny

Referencje	Powód wykluczenia
Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MAJ. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. <i>Rheumatol.</i> 2011 Jan;38(1):10-20	Przegląd systematyczny
Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). 2011, issue 2	Przegląd systematyczny
Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Nishimoto N, Smolen JS Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement.. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Apr;72(4):583-9.	Przegląd systematyczny
Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Aug;71(8):1303-8.	Przegląd systematyczny
Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2011;13(5):R141	Przegląd systematyczny
Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary review of 2 new biologic agents: tocilizumab for rheumatoid arthritis and ustekinumab for plaque psoriasis. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2010 Jul-Aug;16(6):402-16.	Przegląd systematyczny
Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Feb;70(2):266-71	Przegląd systematyczny
Hye-Lin Kim, Min-Young Lee. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF- α inhibitor using a Bayesian approach. <i>Arch. Pharm. Res.</i> (2014) 37:662-670.	Przegląd systematyczny
Geraldine Navarro, Sara Taroumian. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and Selected clinical conundrums. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> 43(2014)458-469.	Przegląd systematyczny
Sofia Ramiro, Cécile Gaujoux-Viala. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2014;73:529-535.	Przegląd systematyczny
Jackie L Nam, Sofia Ramiro. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2014;73:516-528.	Przegląd systematyczny
Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaefferbeke T. Joint. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. <i>Bone Spine.</i> 2013 Jul;80(4):386-92.	Przegląd systematyczny
Orme ME, Macgillchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. <i>Biologics.</i> 2012;6:429-64.	Przegląd systematyczny
Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. <i>Clin Ther.</i> 2012 Apr;34(4):788-802.e3	Przegląd systematyczny

Referencje	Powód wykluczenia
<p>Nam J.L. Winthrop K.L. Van Vollenhoven R.F. Pavelka K. Valesini G. Hensor E.M.A. Worthy G. Landewe R. Smolen J.S. Emery P. Buch M.H. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2010) 69:6 (976-986).</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Mao Mao An, Zui Zou, Hui Shen, Jun Dong Zhang , Yong Bing Cao, Yuan Ying Jiang. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Clin Pharmacol</i>. 2010 Jan;66 (1):49-59.</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. <i>Semin Arthritis Rheum</i>. 2013 Aug;43(1):9-17.</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, Fulton S, Suarez-Almazor ME. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. <i>JAMA</i>. 2012 Sep 5;308(9):898-908.</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, Joubert JM, Sibilia J, Combe B. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. <i>J Rheumatol</i>. 2011 May;38(5):835-45.</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? <i>Biologics</i>. 2012;6:155-61.</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, Drost P, Bergman G. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. <i>Arthritis Res Ther</i>. 2011;13(6):R204.</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. <i>J Clin Pharm Ther</i>. 2012 Jun;37(3):301-7.</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, Gartlehner G, Harden E, Wilkins T, Peravali V, Bangdiwala SI, Yuen A, Thieda P, Morgan LC, Crotty K, Desai R, Van Noord M. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [Internet]. AHRQ Publication No. 12-EHC025-EF Updated June 2012</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2011 Mar;50(3):552-62</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Matt Stevenson etc. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13754/65126/65126.pdf</p>	Przeгляд systematyczny
<p>Ohta S, Tsuru T, Terao K, Mogi S, Suzuki M, Shono E, Ishida Y, Tarumi E, Imai M. Mechanism-based approach using a biomarker response to evaluate tocilizumab subcutaneous injection in patients with rheumatoid</p>	Nieadekwatny komparator

Referencje	Powód wykluczenia
arthritis with an inadequate response to synthetic DMARDs (MATSURI study). J Clin Pharmacol. 2013 Sep 30.	

17 Spis tabel

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	15
Tabela 2 Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej (SUMMACTA)	22
Tabela 3 Ocena wiarygodności w skali JADAD – (SUMMACTA).....	25
Tabela 4 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (SUMMACTA)	25
Tabela 5 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (SUMMACTA).....	26
Tabela 6 Charakterystyka interwencji (SUMMACTA).....	28
Tabela 7 Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie (SUMMACTA)	28
Tabela 8 Wyniki skuteczności klinicznej –ACR20/50/70 po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)	30
Tabela 9 Wyniki skuteczności klinicznej –remisja choroby wg wskaźnika DAS28 (<2,6) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).....	32
Tabela 10. Wyniki skuteczności klinicznej –remisja choroby wg wskaźników SDAI (≤3,3), CDAI (≤2,8) oraz kryteriów Booleana po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)	33
Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej –ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)	34
Tabela 12 Wyniki skuteczności klinicznej –wskaźniki zapalenia (CRP i OB) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)	34
Tabela 13 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–zgony po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)	35
Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–rezygnacje z leczenia po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)	35
Tabela 15 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–ciężkie działania niepożądane po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	36
Tabela 16 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–nowotwory po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	37
Tabela 17 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–reakcje w miejscu iniekcji po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	37
Tabela 18 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–zakażenia po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	38
Tabela 19 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–działania niepożądane po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	39
Tabela 20 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–działania niepożądane po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	42
Tabela 21 Wyniki skuteczności klinicznej –wskaźniki zapalenia (CRP i OB) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)	45
Tabela 22 Działania niepożądane zgodne z CHPL [9].....	49
Tabela 23 Wybrane działania niepożądane zgodne z CHPL [9].....	50
Tabela 24 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [9].....	50
Tabela 25 Charakterystyka badań (BREVECTA, MUSASHI)	54
Tabela 26 Zgony, rezygnacje z badania (BREVECTA, MUSASHI)	54
Tabela 27 Ciężkie działania niepożądane (BREVECTA, MUSASHI)	55
Tabela 28 Działania niepożądane (BREVECTA).....	56
Tabela 29 Działania niepożądane (MUSASHI).....	56

Tabela 30 Parametry laboratoryjne (MUSASHI).....	57
Tabela 31 Wyniki skuteczności klinicznej –punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki; TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA).....	65
Tabela 32 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 08.05.14)	67
Tabela 33 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 12.05.14)	67
Tabela 34 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 08.05.14)	69
Tabela 35 CRD (data 08.05.2014).....	69
Tabela 36 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 12.05.14)	70
Tabela 37 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [5]	71
Tabela 38 Kryteria rozpoznania RZS zgodne z ACR/EULAR 2010 [20, 21]	74
Tabela 39 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [22]	75
Tabela 40 Kwestionariusz HAQ [23].....	76
Tabela 41 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2].	77
Tabela 42 Formularz ekstrakcji danych; Data Collection Form (DCF)	79
Tabela 43 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	80
Tabela 44 Formularz ekstrakcji danych ciągłych	80

18 Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011]. <http://handbook.cochrane.org/>
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
6. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
8. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Lu P, Rowell L, Bao M, Mysler EF. A Randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study) *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 1;73(1):69-74.
9. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® [24.04.2014 r.].
10. Document FDA -October/2013. BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202044.pdf>.
11. Komunikat URPL 02.12.2010 r. Ważna informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu RoActemra® (tocilizumab) i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1317/original/DDL_Roacterma_Final_Nov_2010_2_.pdf.
12. NCT01232569. Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) Given Subcutaneously in Combination With Traditional DMARDs in Patients With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis [data on file]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01232569>

13. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, Kondo M, Ueki Y, Iwahashi M, Tohma S, Ohta S, Saeki Y, Tanaka T. A phase 3 study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66 (3):344-54.
14. Projekt programu lekowego: „LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10: M 05, M 06)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Roche) z dn. 12.11. 2013 r.
15. Program lekowy: Załącznik B.45. LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10: M 05, M 06). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r>.
16. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 05 December 2011 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119785.pdf.
17. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39.
18. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(6):762–784.
19. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964–975.
20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
21. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 83–90.
22. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczekliki (red.), 2012, Medycyna Praktyczna.
23. Bonnie Bruc, James F. Fries . The Stanford Health Assessment Questionnaire: A Review of Its History, Issues, Progress, and Documentation. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):167-78.
24. Charakterystyka produktu leczniczego Actemra®-Food and Drugs Assotiation (FDA). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125472s000lbl.pdf.
25. Data rejestracji leku FDA. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label Approval History](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label%20Approval%20History).

-
26. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Metaanalyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.

[REDACTED]