

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza efektywności klinicznej dla
tocilizumabu (*RoActemra*[®])
w postaci podskórnej w leczeniu
chorych na reumatoidalne
zapalenie stawów

Kraków, październik 2016



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Metodyka	12
1.1. Metodyka dla opracowań wtórnych	12
1.1.1. Źródła danych	12
1.1.2. Etapy selekcji badań	12
1.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia	13
1.1.4. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	13
1.2. Metodyka dla badań pierwotnych	14
1.2.1. Źródła danych	14
1.3. Etapy selekcji badań	15
1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	15
1.5. Ekstrakcja danych	16
1.6. Ocena wiarygodności wewnętrznej	16
1.7. Ocena wiarygodności zewnętrzna	17
1.8. Metody analizy i syntezy danych	18
1.8.1. Analiza statystyczna	18
1.8.2. Testowane hipotezy badawcze	18
1.9. Przegląd opracowań wtórnych	19
2. Analiza efektywności klinicznej tocilizumabu (Roactemra®) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów	20
2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	23
2.2. Charakterystyka interwencji	25
2.3. Skuteczność kliniczna	25
2.3.1. Odpowiedź na leczenie ACR 20/50/70	27
2.3.2. Remisja choroby	29
2.3.2.1. Remisja choroby DAS 28	29
2.3.2.2. Remisja choroby wg DAS 28 w subpopulacjach pacjentów	31
2.3.2.3. Remisja choroby wg wskaźników SDAI, CDAI i kryteriów Booleana	32
2.3.3. Ocena sprawności pacjenta wg HAQ-DI	33
2.3.4. Stężenie CRP i OB	33
2.4. Bezpieczeństwo	34
2.4.1. Zgony	34
2.4.2. Utrata pacjentów z badania	35
2.4.3. Poważne zdarzenia niepożądane	37
2.4.4. Nowotwory	38
2.4.5. Reakcje w miejscu iniekcji	38
2.4.6. Zakażenia	40
2.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	41
2.4.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane	41
2.4.3. Parametry laboratoryjne	43
2.4.4. Immunogenność	47
3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa	48

3.1.	Cel.....	48
3.2.	Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [17]	48
3.3.	Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URLP	53
3.3.1.	FDA 53	
3.3.2.	EMA 54	
3.3.3.	URPLW MiPB	54
3.4.	Dane pochodzące z opublikowanych badań randomizowanych nieuwzględnionych w analizie głównej 54	
3.4.1.	Zgony i utrata pacjentów z badania	55
3.4.2.	Poważne zdarzenia niepożądane.....	55
3.4.3.	Zdarzenia niepożądane.....	57
3.4.4.	Parametry laboratoryjne	59
3.4.4.1.	Bezpieczeństwo stosowania TOC s.c. vs TOC i.v.	60
3.5.	Dane pochodzące z niepublikowanych badań randomizowanych nieuwzględnionych w analizie głównej	61
4.	Ograniczenia	62
5.	Dyskusja	63
5.1.	Dane dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej 65	
6.	Załączniki.....	67
6.1.	Pierwotna wersja analizy klinicznej	67
6.2.	Aktualizacja strategii wyszukiwania	70
6.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	74
6.4.	Opis skali Jadad	75
6.4.1.	Ocena wiarygodności wg JADAD	75
6.5.	Ocena wiarygodności według skali NICE	77
6.5.1.	Ocena wiarygodności wg NICE	77
6.6.	Skale i kwestionariusze.....	78
6.6.1.	Kryteria rozpoznania RZS.....	78
6.6.2.	Skale kliniczne do oceny aktywności RZS	79
6.6.3.	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (Health Assessment Questionnaire)	80
6.1.	Formularze ekstrakcji danych.....	81
6.1.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	81
6.1.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	82
6.1.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	83
6.1.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	83
6.1.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	84
6.1.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	84
7.	Piśmiennictwo	85
7.1.	Metodyka	85
7.2.	Badania włączone do analizy głównej	85
7.3.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	86
7.4.	Dyskusja.....	86
7.5.	Inne/dodatkowe źródła.....	86
7.6.	Badania wykluczone z analizy głównej	87
7.6.1.	Pierwotna analiza efektywności klinicznej.....	87

7.6.2. Aktualizacja analiza efektywności klinicznej.....	92
8. Spis tabel	94
9. Spis Wykresów.....	96

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Aktualizacja analizy efektywności klinicznej

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: październik 2016 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Roche Polska Sp. z o.o.*

INDEKS SKRÓTÓW

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
AKL	-	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
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>	Dolna granica normy
m.c.	-	Masa ciała

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

mg	-	Miligram
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>	Podskórnie
SDAI	<i>Simplified disease activity index</i>	-

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest porównanie efektywności klinicznej tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej (s.c.) w leczeniu 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), inhibitorami TNF lub rytuksymabem, w porównaniu z tocilizumabem podawanym w postaci wlewu dożylnego.

Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library oraz CRD. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych *clinicaltrial.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, doniesienia bibliograficznie zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: *Rheumatology*, *Journal of clinical Rheumatology*, *Arthritis & Rheumatism* oraz strony organizacji zajmujących się tematyką reumatoidalnego zapalenia stawów: EULAR (*The European League Against Rheumatism*), ACR (*American College of Rheumatology*).

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jak również zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*).

Do analizy głównej włączono 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 uwzględniono dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.

Ocenę wiarygodności dostępnych danych wykonano za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* oraz skali JADAD, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Ilościowa synteza badań pierwotnych w pierwotnej wersji raportu została wykonana w programie *Review Manager 5.2*.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego ilościowa synteza badań przeprowadzona została przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [5, 9, 10].

Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia do analizy głównej (*SUMMACTA*), którego wyniki przedstawiono w publikacji *Burmester 2014* [13].

W wyniku aktualizacji analizy, odnaleziono publikację *Burmester 2016* [14], stanowiącą *extension* do badania *Burmester 2014*, uwzględnionego w pierwotnej wersji analizy.

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 i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie populację stanowią m.in. dorośli pacjenci o agresywnym przebiegu choroby ze stopniem aktywności choroby określony jako DAS28 większy niż 5,1. Zatem możemy stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego.

Analizowaną w przeglądzie populację, w oparciu o wyniki wiarygodnego, randomizowanego badania rejestracyjnego dla tocilizumabu s.c. (*SUMMACTA*), stanowią dorośli pacjenci z czynnym RZS o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono

niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (iTNF). Kryterium wyłączenia pacjentów z badania SUMMACTA stanowi stosowana uprzednio terapia rytuksymabem. W związku z powyższym, docelowa populacja pacjentów, w której miałyby być stosowany tocilizumab s.c. zawiera się w populacji pacjentów zdefiniowanej w obowiązującym obecnie oraz wnioskowanym programie lekowym.

Ponadto, jak wspomniano powyżej, do leczenia rytuksymabem kwalifikowani są poszczególni pacjenci, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki inhibitora TNF – alfa [24, 23].

W badaniu SUMMACTA porównano 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 konwencjonalnymi DMARDs lub i-TNF. Obie postaci TOC podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Kryterium wyłączenia pacjentów z badania SUMMACTA stanowi stosowana uprzednio terapia rytuksymabem. W związku z powyższym, docelowa populacja pacjentów, w której miałyby być stosowany tocilizumab s.c. zawiera się w populacji pacjentów zdefiniowanej w obowiązującym obecnie oraz wnioskowanym programie lekowym [23, 24].

Należy zaznaczyć, iż do leczenia rytuksymabem kwalifikowani są poszczególni pacjenci, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki inhibitora TNF – alfa [23, 24].

Ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji przeprowadzono po 24 tygodniach terapii prowadzonej w warunkach próby podwójnie zaślepionej (faza *double blind*). Następnie, wśród pacjentów, którzy zakończyli udział w pierwszym etapie leczenia (faza *double blind*) przeprowadzono powtórnią randomizację:

- w stosunku 11:1 w przypadku grupy TOC s.c., w wyniku której pacjenci albo kontynuowali wcześniejsze leczenie tj. TOC s.c. albo zostali zakwalifikowani do terapii TOC i.v.;
- w stosunku 2:1 w przypadku grupy TOC i.v., w wyniku której pacjenci albo kontynuowali wcześniejsze leczenie tj. TOC i.v. albo zostali zakwalifikowani do terapii TOC s.c.

Ocenę efektu leczenia w poszczególnych grupach terapeutycznych przeprowadzono po 97 tygodniach leczenia (24-tyg. faza *double blind* oraz 72 tyg. faza *open label*). Należy zaznaczyć, iż pomiędzy 24 i 72-tygodniem obserwacji, zastosowano tygodniowy okres bez terapii (*dose interruption*).

Wyniki analizy głównej

Skuteczność kliniczna:

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu SUMMACTA była odpowiedź na leczenie ACR 20 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. Autorzy niniejszej analizy dokonali interpretacji wyników badania SUMMACTA również zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*). Takie postępowanie jest dopuszczone przez Europejską Agencję Leków zgodnie z dokumentem CPMP/EWP/482/99 [12].

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie zdefiniowanego zgodnie z kryteriami ACR 20/50/70, zarówno podczas 24-tygodniowej terapii (faza *double blind*), jak również podczas całego okresu leczenia wynoszącego 97 tygodni (24 tyg. faza *double blind* + 72 tyg. okres *extension*).

Analizowane interwencje (TOC s.c. vs TOC i.v.) wykazują porównywalną skuteczność w zakresie częstości występowania remisji choroby wg wskaźnika DAS 28 podczas 24 tygodni leczenia. Należy jednak podkreślić, że obliczona korzyść względna dla remisji choroby wg DAS 28 (drugorzędowy punkt końcowy badania SUMMACTA) w populacji *per protocol* podczas długiej, 97-tygodniowej terapii wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314); $p = 0,047$ i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Wyższą skuteczność tocilizumabu w postaci podskórnej dla analizowanego punktu końcowego potwierdzono w analizie dla populacji ITT gdzie korzyść względna wynosi 1,15 (95% CI: 1,03; 1,29).

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

Dodatkowo, obliczone korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia tj. 97 tygodni, w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c..

Mając powyższe na uwadze należy wnioskować o wyższej skuteczności klinicznej TOC s.c. w porównaniu z TOC i.v. w zakresie remisji choroby wg DAS 28 w populacji ogółem, jak również w subpopulacjach pacjentów z masą ciała 60-100 kg oraz >100 kg.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia remisji choroby wg wskaźnika CDAI ($\leq 2,8$), wskaźnika SDAI ($\leq 3,3$) oraz remisji choroby zgodnie z kryteriami *Booleana* podczas obu analizowanych okresów obserwacji (24 oraz 97 tygodni).

W obu analizowanych grupach terapeutycznych, zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia, u $\geq 65\%$ pacjentów odnotowano poprawę sprawności wg kwestionariusza HAQ-DI. Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Porównywane interwencje (TOC s.c. vs TOC i.v.) są wysoce skuteczną opcją terapeutyczną w zakresie redukcji oraz utrzymania na prawidłowym poziomie stężenia białka C-reaktywnego oraz wskaźnika opadania erytrocytów (OB), bez względu na długość stosowanej terapii.

Bezpieczeństwo:

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż podczas 24 i 97 tygodni obserwacji, tocilizumab podawany w postaci podskórnej cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa do tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego w przypadku następujących punktów końcowych:

- zgony;
- utrata pacjentów z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niedostatecznej odpowiedzi na leczenie;
- poważne zdarzenia niepożądane, poważne reakcje nadwrażliwości oraz poważne zakażenia;
- nowotwory;
- zdarzenia niepożądane ogółem

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotne statystycznie różnice w ryzyku wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji ogółem podczas 24 tygodni leczenia. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych TOC i.v. Wyniki dla niniejszego punktu końcowego podczas 97 tyg. leczenia, przedstawione w postaci liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat wskazują na porównywalny kierunek efektu. W obu analizowanych okresach obserwacji, ryzyko względne wystąpienia rumienia (reakcja w miejscu iniekcji) są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC i.v. Zarówno wśród pacjentów leczonych TOC s.c, jak również TOC i.v. częstość występowania bólu, świądu oraz krwiaka związanych z iniekcją leku są porównywalne. Należy podkreślić, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym (stopień I lub II) oraz nie powodowały zmian w dawkowaniu leków lub nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia.

Zarówno podczas 24 oraz 97 tygodni leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zakażeń ogółem. Obliczone ryzyko względne wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych jest istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC w postaci podskórnej.

Podczas 24 tygodni terapii najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Obliczone ryzyko względne dla powyższego punktu końcowego wskazuje na istotność statystyczną na korzyść pacjentów leczonych TOC i.v. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych w ramach narządów i układów porównywane opcje terapeutyczne wykazują zbliżony profil bezpieczeństwa.

Poszerzona 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 podczas 24 oraz 108 tygodni leczenia w obu analizowanych badaniach była niska. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia górnych dróg oddechowych) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wyższą niż w grupie TOC i.v. częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji podczas 24 tyg. leczenia. Autorzy badania *MUSASHI* podkreślają, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym oraz nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia.

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 w postaci wlewu dożylnego, w leczeniu pacjentów z RZS w zakresie głównego punktu końcowego (hipoteza *non inferiority* została wykazana). Uzyskane wyniki wskazują, iż terapia TOC s.c. skutecznie zmniejsza aktywność choroby wg kryteriów ACR20/50/70 po 24 i 97 tygodniach leczenia.

Leczenie TOC s.c. przyczynia się do remisji choroby według: wskaźnika DAS28 (<2,6), skali SDAI (≤3,3), skali CDAI (≤2,8) oraz kryteriów Booleana, jak również poprawy sprawności fizycznej według kwestionariusza HAQ-DI w obu analizowanych okresach obserwacji.

Należy zaznaczyć, iż na podstawie wyników fazy *extension* badania *SUMMACTA* wykazano przewagę kliniczną tocilizumabu s.c. nad tocilizumabem w postaci dożylnej. Korzyść względna dla remisji choroby wg DAS 28 w populacji ogółem podczas długiej, 97 tyg. terapii jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Ponadto, korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia tj. 97 tygodni, w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c.

Tocilizumab w postaci podskórnej jest lekiem dobrze tolerowanym przez analizowaną populację pacjentów. Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano niższą niż w grupie TOC i.v. częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było istotne statystycznie mniejsze w grupie stosującej TOC s.c. Zastosowanie terapii TOC i.v. związane było z niższą niż w grupie TOC s.c. częstością występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz reakcji w miejscu iniekcji. Należy jednak podkreślić, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym (stopień I lub II) oraz nie powodowały zmian w dawkowaniu leków lub nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia. W związku z powyższym należy wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

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 [29, 30]. Refundacja tocilizumabu w postaci podskórnej stwarza możliwość wyboru dodatkowej opcji terapeutycznej, w zależności od wskazań klinicznych, jak i preferencji pacjenta. Zapewnienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów dostępu do podskórnej terapii tocilizumabem skutkować będzie licznymi korzyściami w związku ze stosowanym leczeniem. Tocilizumab w postaci podskórnej, skróci czas, jak również umożliwi pacjentom samodzielne podawanie leku, co może przekładać się bezpośrednio na poprawę jakości życia pacjentów oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci TOC, może przyczynić się do redukcji kosztów pozamedycznych, związanych z koniecznością przyjazdu pacjentów do placówek opieki zdrowotnej w celu przyjęcia dawki TOC i.v., redukcji kosztów medycznych związanych z zużyciem materiałów medycznych, jak również kosztów związanych z prewencją zakażeń szpitalnych [31].

1. METODYKA

Aktualizację analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego RoActemra® w postaci podskórnej przeprowadzono w oparciu o metodykę przedstawioną w pierwotnej wersji raportu: „Analiza efektywności klinicznej tocilizumabu (Roactemra®) w postaci podskórnej s.c. w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów” [1].

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] 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 [4] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [5].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie [2].

1.1. Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] 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 [4] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

1.1.1. 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.

W ramach aktualizacji analizy efektywności klinicznej, wyszukiwanie przeglądów systematycznych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w pierwotnej wersji analizy [1].

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono pomiędzy 16 a 18 sierpnia 2016 roku. W ramach aktualizacji strategii, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2014 roku.

1.1.2. 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 (IC-O, KM). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność

między analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (MK). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (aktualne wytyczne AOTMiT) [3].

1.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

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 (P): 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 leczeni albo nietolerujących dotychczasowego leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF) lub rytuksymabem;
- Interwencja (I): 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, sprawność pacjenta wg HAQ-DI, ocena stanu zapalnego 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.

1.1.4. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (tocilizumab) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) oraz (www.clinicaltrialsregister.eu).

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych w rejestrze www.clinicaltrials.gov w ramach aktualizacji przeglądu odnaleziono 189 prób klinicznych. Szczegółowej analizie poddano badania kliniczne, których status oznaczono, jako „zakończone” oraz których wyniki zostały udostępnione w bazie www.clinicaltrials.gov.

Odnaleziono 2 badania kliniczne: *SUMMACTA (NCT01194414)* włączone do analizy głównej oraz *BREVACTA (NCT01232569)* przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Dodatkowo, odnaleziono jedno nieopublikowane badanie kliniczne *NCT 01772316*, stanowiące *extension* do badań *SUMMACTA* oraz *BREVACTA*, którego wyniki zostały uwzględnione w bazie clinicaltrials.gov.

Odnaleziono 2 próby kliniczne: *NCT 01734993* oraz *NCT01951170*, będące zakończonymi próbami klinicznymi, oceniającymi TOC s.c. podczas 24 –tygodniowej terapii (*NCT01951170*), jak również efektywność kliniczną TOC s.c. podczas 104 tygodni leczenia *NCT 01734993*. Wyniki niniejszych badań nie są dostępne.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazie (www.clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono 90 badań klinicznych. W ramach wyszukiwania publikacji w niniejszej bazie danych nie odnaleziono innych, dodatkowych prób klinicznych które zostały wcześniej zidentyfikowane w ramach wyszukiwania badań pierwotnych oraz wyszukiwania w rejestrze *clinicaltrials.gov*. Wyszukiwanie przeprowadzono 18.08.2016 roku.

1.2. Metodyka dla badań pierwotnych

1.2.1. Źródła danych

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 załączniku do analizy.

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*;

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

W ramach aktualizacji analizy efektywności klinicznej, wyszukiwanie badań pierwotnych przeprowadzono w oparciu o strategię zaproponowaną w pierwotnej wersji analizy [1].

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Aktualizację wyszukiwania publikacji przeprowadzono pomiędzy 16 a 18 sierpnia 2016 roku. W ramach aktualizacji strategii, poszukiwano prób klinicznych zaindeksowanych w bazach od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w 2014 roku.

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Przegląd rejestrów klinicznych: www.clinical.trials.gov ; www.clinicaltrialsregister.eu
- 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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [8].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] 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 [4] 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).

1.3. 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. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku. Dobór badań pierwotnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków (IC-O, KM). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (MK). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (aktualne wytyczne AOTMiT) [3].

1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs, w tym terapii metotreksatem lub pacjenci leczenia lub nietolerujący dotychczasowego leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. <i>TNF</i>) lub rytuksymabem.	Populacja pacjentów z RZS nie zgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (proponowany program lekowy)
	Komentarz: Do przeglądu włączano badania, w których populację stanowili pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie tradycyjnymi DMARDs lub i-TNF.	
Interwencja (I)	Tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) podawany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w dawce 162 mg raz w tygodniu.	<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; ➤ Schemat leczenia niezgodny z praktyką kliniczną
	Komentarz: Odnaleziono badania RCT analizujące TOC s.c. stosowany w skojarzeniu z MTX.	
Komparatory (C)	Tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego (i.v.)	Dawkowanie inne niż zdefiniowane w CHPL
	Komentarz: W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badania porównujące TOC s.c. vs TOC i.v.	

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki zdrowotne (O)	<p>Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70; ➤ remisja choroby wg wskaźnika DAS28, SDAI, CDAI, kryteriów Booleana; ➤ ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI; ➤ ocena stanu zapalnego (CRP i OB); ➤ zgony; ➤ zdarzenia niepożądane 	
	Wybrano punkty końcowe na podstawie EMA oraz wytycznych EULAR i ACR	
Typ badań (S)	<p>Badania z randomizacją w schemacie grup równoległych (RCT)</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
	Komentarz: Do analizy włączano badania o wysokiej wiarygodności.	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ włączeniu do przeglądu podlegały badania opublikowane ➤ język publikacji: angielski, polski, niemiecki, francuski 	

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- poszerzona analiza efektywności praktycznej dla TOC s.c. (dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy; jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - ✓ profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
 - ✓ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA;
 - ✓ opublikowane badania kliniczne o wysokiej wiarygodności (RCT), w których interwencję ocenianą stanowi TOC s.c., (schemat dawkowania niezgodny z ChPL);
 - ✓ nieopublikowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej, analizujące bezpieczeństwo TOC s.c. podczas długiego okresu obserwacji.

1.5. Ekstrakcja danych

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

1.6. Ocena wiarygodności wewnętrznej

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały

zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [5], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. *performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. *attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. *detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. *reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Ocena wiarygodności badań RCT zostanie przeprowadzona w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* [5] oraz skalę Jadad [7]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [11].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [6].

1.7. Ocena wiarygodności zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.8. 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.

1.8.1. Analiza statystyczna

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczono parametry względne [3, 5]:

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

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczono parametry bezwzględne [5]:

- 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 [3, 5].

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metoda Peto (ang. *Peto odds ratio*) [5].

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 [5].

Aktualizacja analizy efektywności klinicznej przeprowadzona zostanie z zastosowaniem specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [5, 9, 10].

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego nie weryfikowano poprawności oraz obliczeń przeprowadzonych w pierwotnej wersji raportu.

1.8.2. Testowane hipotezy badawcze

W poprawnie zaprojektowanych badaniach klinicznych o wysokiej wiarygodności testuje się następujące hipotezy badawcze:

- *Non-inferiority* (wykazania „nie gorszej skuteczności” interwencji ocenianej w porównaniu do komparatora);
- *Superiority* (wykazanie wyższości interwencji ocenianej nad komparatorem);
- *Equivalence* (wykazanie porównywalnej efektywności klinicznej ocenianych interwencji)

Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków, uwzględnionymi w dokumencie CPMP/EWP/482/99 [12] dopuszcza się możliwość interpretacji wyników pochodzących z prób klinicznych testujących hipotezę *non-inferiority* również zgodnie z hipotezą wyższości, czyli *superiority*.

1.9. Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM [3] 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 [4] 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.

2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOCILIZUMABU (ROACTEMRA®) W POSTACI PODSKÓRNEJ W LECZENIU CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia do analizy (*SUMMACTA*), którego wyniki przedstawiono w publikacji *Burmester 2014* [13].

W wyniku aktualizacji analizy, odnaleziono publikację *Burmester 2016* [14], stanowiącą *extension* do badania *Burmester 2014*, uwzględnionego w pierwotnej wersji analizy.

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 i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)*” dla tocilizumabu podawanego dożylnie populację stanowią m.in. dorośli pacjenci o agresywnym przebiegu choroby ze stopniem aktywności choroby określony jako DAS28 większy niż 5,1. Zatem możemy stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego.

Analizowaną w przeglądzie populację, w oparciu o wyniki wiarygodnego, randomizowanego badania rejestracyjnego dla tocilizumabu s.c. (*SUMMACTA*), stanowią dorośli pacjenci z czynnym RZS o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (iTNF). Kryterium wyłączenia pacjentów z badania *SUMMACTA* stanowi stosowana uprzednio terapia rytuksymabem. W związku z powyższym, docelowa populacja pacjentów, w której miałyby być stosowany tocilizumab s.c. zawiera się w populacji pacjentów zdefiniowanej w obowiązującym obecnie oraz wnioskowanym programie lekowym.

Ponadto, jak wspomniano powyżej, do leczenia rytuksymabem kwalifikowani są poszczególni pacjenci, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki inhibitora TNF – alfa [23, 24].

W badaniu *SUMMACTA* porównano 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 postacie podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji w badaniu *SUMMACTA* przeprowadzono po 24 tygodniach terapii prowadzonej w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*faza double blind*).

Następnie, wśród pacjentów którzy zakończyli udział w pierwszym etapie leczenia (*faza double blind*) przeprowadzono powtórny randomizację:

- w stosunku 11:1 w przypadku grupy TOC s.c., w wyniku której pacjenci albo kontynuowali wcześniejsze leczenie tj. TOC s.c. albo zostali zakwalifikowani do terapii TOC i.v.;
- w stosunku 2:1 w przypadku grupy TOC i.v., w wyniku której pacjenci albo kontynuowali wcześniejsze leczenie tj. TOC i.v. albo zostali zakwalifikowani do terapii TOC s.c.

Ocenę efektu leczenia u pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych przeprowadzono po 97 tygodniach leczenia (24-tyg. *faza double blind* oraz 72 tyg. *faza open label*). Należy zaznaczyć, iż pomiędzy 24 i 72-tygodniem obserwacji, zastosowano tygodniowy okres bez terapii (*dose interruption*).

Mając na uwadze cel niniejszego przeglądu, w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji (*Burmester 2016*) uwzględniono wyniki dla możliwie najdłuższego okresu leczenia (*extension*), w którym każda z interwencji była stosowana (TOC s.c. oraz TOC i.v.). W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono wyników dla pacjentów, u których po pierwszym etapie leczenia (*double blind*) zmieniono stosowaną dotychczas interwencję (TOC s.c. → i.v. lub TOC i.v. → s.c.).

Szczegółową charakterystykę badania *SUMMACTA* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Charakterystyka badania *SUMMACTA* [13, 14]

Metodyka		Opis
ID badania/nazwa	<i>NCT01194414/SUMMACTA</i>	
Publikacje	<i>Burmester 2014</i> (faza <i>double blind</i>) [13] <i>Burmester 2016</i> (faza <i>open label, extension</i>) [14] Rejestr badań klinicznych: <i>clinicaltrials.gov</i> [15], <i>www.clinicaltrialsregister.eu</i> [16]**	
Sponsor	Hoffmann-La Roche	
Ocena wiarygodności w skali Jadad	5/5	Wysoka wiarygodność. W sposób precyzyjny w publikacji <i>Burmester 2014</i> opisano metodę randomizacji, opis zaślepienia, utratę pacjentów z badania.
Ocena wiarygodności wg <i>Cochrane Collaboration</i>	Zastosowana metodyka badania pozwala na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji (<i>selection bias</i>) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędu przeprowadzenia (<i>performance bias</i>), błędu pomiaru (<i>detection bias</i>) oraz błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (<i>attrition bias</i>).	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
Okres obserwacji	Faza podwójnie zaślepiena (<i>double-blind</i>) wynosząca 24 tyg., a następnie faza otwarta (<i>open label</i>) trwająca 72 tygodnie (łącznie 97 tygodni).	
typ badania	RCT, randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych (<i>podtyp IIA</i>)	
Metodyka	randomizacja	Tak <u>Faza double blind:</u> Randomizacja (1:1) przy zastosowaniu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>). 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 minimizacji (ang. <i>minimization</i>) w której pacjenta przypisano do danej grupy terapeutycznej z prawdopodobieństwem wynoszącym 0,8. <u>Faza open label:</u> Randomizacja w stosunku 11:1 w przypadku grupy TOC s.c., w wyniku której pacjenci albo kontynuowali wcześniejsze leczenie tj. TOC s.c. albo zostali zakwalifikowani do terapii TOC i.v. Randomizacja w stosunku 2:1 w przypadku grupy TOC i.v., w wyniku której pacjenci albo kontynuowali wcześniejsze leczenie tj. TOC i.v. albo zostali zakwalifikowani do terapii TOC s.c.
	zaślepienie	Tak <u>Faza double blind:</u>

Metodyka		Opis
		<p><i>Double-dummy.</i> Pacjenci losowo przydzieleni do grupy TOC s.c. w dawce 162 mg podawany raz 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 ampułkostrzykawki.</p> <p><u>Faza open label:</u> Brak zaślepienia</p>
hipoteza badawcza	Tak	<p><u>Non-inferiority</u> Badanie zaprojektowane w celu wykazania, iż testowana interwencja (TOC s.c.) jest „nie mniej skuteczna” od komparatora (TOC i.v.) dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20. Margines porównywalności (ang. <i>margin</i>) dla pierwszorzędnego punktu końcowego: odpowiedzi na leczenie ACR20 został ustalony na poziomie 12% (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 i.v. w dawce 8 mg/kg 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 ramię terapeutyczne, aby wykazać, że TOC i.v. nie jest mniej skuteczny od TOC s.c.</p>
Ukrycie kodu alokacji	Tak	<p>Utajenie kodu randomizacji najprawdopodobniej zostało zachowane gdyż zastosowano system odpowiedzi głosowych IVRS (co może sugerować utajenie kodu randomizacji).</p>
Populacja ITT	Nie*/Tak^	<p><u>Faza double blind:</u> Wyniki dla głównego punktu końcowego (ACR20) przedstawiono na populację <i>per protocol</i> (PP) nieuwzględniającą 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.</p>
	Nie*/Tak^	<p><u>Faza open label:</u> ITT w ocenie skuteczności klinicznej niezachowana. W analizie bezpieczeństwa reguła ITT zachowana z wyjątkiem punktu końcowego parametry laboratoryjne.</p>
Oceniane punkty końcowe	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; • Zgony; • Zdarzenia niepożądane; • Poważne zdarzenia niepożądane; • Nowotwory; • Reakcje w miejscu iniekcji;

Metodyka	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia; • Parametry laboratoryjne; • Immunogenność.
	<p><u>Faza double blind:</u> 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 <i>follow up</i>).</p>
Utrata z badania	<p>Tak</p> <p>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 <i>follow up</i>).</p>
	<p><u>Faza open label:</u> W grupie TOC s.c.: utracono z badania 79 pacjentów W grupie TOC i.v.: utracono z badania 66 pacjentów.</p>

S-skuteczność kliniczna; B-bezpieczeństwo; *dla skuteczności klinicznej; ^dla bezpieczeństwa; **wyłączenie w tej referencji wśród kryteriów wyłączenia pacjentów z badania SUMMACTA uwzględniono wcześniejsze leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty – CD20 (rytuksymab), anty-CD4, anty-CD5, anty CD3, CAMPATH

2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania SUMMACTA [13, 14]

Badanie	SUMMACTA (IIA)
	<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 wspóttowarzyszącej (glikokortykosteroidy: ≤10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalent oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne: w maksymalnej rekomendowanej dawce) było dopuszczalne, jeśli stosowali oni stałą dawkę przynajmniej 4 tygodnie na początku badania.
Kryteria włączenia	
Kryteria 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

Badanie	SUMMACTA (IIA)
	tygodnie przed skryningiem i stosowanie GKS dostawowo lub pozajelitowo lub immunizacja/stosowanie szczepionek zawierających, atenuowane drobnoustroje mniej niż 4 tygodnie na początku badania.
	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty – CD20 (rytuksymab), anty-CD4, anty-CD5, anty CD3, CAMPATH*

*Dane pochodzące z rejestru badań klinicznych www.clinicaltrialsregister.eu

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania SUMMACTA [13, 14]

Cecha populacji	SUMMACTA (IIA)				
	Faza <i>double blind</i>		Faza <i>open label (extension)</i> ^a		
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.	
N	558 [^]	537 [^]	521	372	
Płeć (M/K)	97*/461	93*/444	84*/437	61*/311	
Wiek: średnia (SD)	52,4 (12,29)	52,5 (12,50)	52,6 (12,16)	52,1 (12,44)	
Masa ciała, n (%)	<60 kg	131 (23,5)	129 (24,0)	119 (22,8)	84 (22,6)
	60-100 kg	374 (67,0)	358 (66,7)	353 (67,8)	249 (66,9)
	≥100 kg	53 (9,5)	50 (9,3)	49 (9,40)	39 (10,5)
Czas trwania RZS w latach, średnia (SD)	8,7 (8,18)	8,7 (7,94)	8,9 (8,46)	8,7 (8,12)	
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)	27,5 (15,54)	28,8 (16,42)	27,3 (15,64)	29,1 (16,29)	
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	15,1 (9,03)	16,8 (10,55)	15,2 (9,43)	16,9 (10,70)	
Liczba punktów w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,6 (0,62)	1,7 (0,65)	1,6 (0,6)	1,6 (0,7)	
Ocena bólu przez pacjenta, średnia (SD)	60,2 (22,48)	61,8 (21,86)	60,4 (22,86)	61,9 (21,46)	
Ocena aktywności choroby przez pacjenta, średnia (SD)	67,3 (21,65)	67,5 (21,63)	67,5 (21,92)	67,6 (21,78)	
Ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD)	61,2 (17,91)	62,6 (18,55)	61,4 (17,91)	63,0 (18,36)	
RF (+), n (%)	456 (73,5) [#]	465 (74,4) [§]	388 (75,9)	273 (74,0)	
ACPA (+), n (%)	434 (72,2) ^{&}	471 (74,4) [†]	374 (74,5)	276 (75,0)	
Stężenie CRP, mg/dL, średnia (SD)	2,1 (2,22)	2,2 (2,25)	2,2 (2,29)	2,3 (2,53)	
Wartość DAS28, średnia (SD)	6,6 (1,00)	6,7 (1,01)	6,6 (1,01)	6,7 (1,03)	
Stosowanie metotreksatu ++, n (%)	503 (79,7) ^{**}	514 (81,5) ^{**}	bd	bd	

Cecha populacji	SUMMACTA (IIA)			
	Faza <i>double blind</i>		Faza <i>open label (extension)</i> [§]	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Stosowanie GKS na początku badania, n (%)	300 (53,8)	290 (54,0)	296 (56,8)	197 (53,0)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF, n (%)	121 (21,7)	112 (20,9)	110 (21,1)	87 (23,4)

[^]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 cytrulinowanemu peptydowi; GKS-glikokortykosteroidy; RF-czynnik reumatoidalny; [§] W charakterystyce wyjściowej populacji nie uwzględniono 3 pacjentów w grupie TOC s.c. oraz 5 pacjentów w grupie TOC i.v. poddanych randomizacji, którzy nie otrzymali TOC

Średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 u chorych biorących udział w badaniu SUMMACTA wynosi 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby. 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.

2.2. Charakterystyka interwencji

Opis interwencji ocenianej w badaniu SUMMACTA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniu SUMMACTA [13, 14]

Interwencja	Dawkowanie/Sposób podania	Ocena efektu leczenia
TOC s.c.	Tocilizumab w dawce 162 mg raz na tydzień podawany podskórnie za pomocą ampułko-strzykawki + placebo podawane w postaci infuzji dożylniej raz na 4 tyg. (<i>faza double blind</i>), następnie TOC s.c. w dawce 162 mg raz na tydzień (<i>open label</i>).	24 i 97 tygodni
TOC i.v.	Tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawany raz na 4 tygodnie w postaci infuzji dożylniej + placebo podawane w postaci podskórnej raz na tydzień (<i>faza double blind</i>), następnie TOC i.v. w dawce 8 mg/kg raz na tydzień (<i>open label</i>).	

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 ampułkostrzykawki. 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.

2.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych.

Poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w próbie klinicznej SUMMACTA.

Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu SUMMACTA

Punkt końcowy	SUMMACTA (IIA)	
	Definicja	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń
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 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 i.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)
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 i.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 i.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)
Remisja choroby wg DAS28	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg DAS 28. Ocenę punktu końcowego przedstawiono w populacji ogółem oraz w subpopulacjach pacjentów ze względu na masę ciała. Szczegółowa interpretacja skali w załączniku [27].	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.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 [27].	RR/RB (95% CI)
Wskaźnik CDAI	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg CDAI ($\leq 2,8$) [27].	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 [28].	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI) oraz RR/RB (95% CI)
Wskaźnik zapalenia CPR i OB	Oceniono stężenie CPR i OB po 24 tygodniach leczenia.	Opisowo

2.3.1. Odpowiedź na leczenie ACR 20/50/70

W badaniu *SUMMACTA* analizowano 20%, 50% i 70% poprawę zgodnie z kryteriami ACR po 24 tygodniach (faza *double blind*), jak również 97 tygodniach leczenia (faza *open label*).

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 pierwszorzędneho 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 ACR podczas 24 tygodniowego okresu leczenia 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.

Wyniki dla punktu końcowego ACR podczas 97-tygodniowego okresu leczenia zostały przedstawione dla populacji PP, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zakończyli udział w pierwszym etapie leczenia (*double blind*), zostali poddani powtórnej randomizacji oraz którzy otrzymali ≥ 1 dawkę analizowanych interwencji.

Tabela 7. Wyniki skuteczności klinicznej –ACR20/50/70 po 24 tyg i 97 tygodniach leczenia. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (*SUMMACTA*)

ACR	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	% pacjentów (95% CI)	% różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
ACR 20	PP	TOC s.c.	558	387* (69,4)	0,95 (0,88; 1,02)	69,4 (65,5; 73,2)	-4,0 (-9,2; 1,2)	Wysoka
		TOC i.v.	537	394* (73,4)		73,4 (69,6; 77,1)		
	ITT	TOC s.c.	631	429* (68)	1,02 (0,94; 1,10)	68 (bd)	-2,7 (-7,6; 2,2)	Wysoka
		TOC i.v.	631	442* (70)		70 (bd)		
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]								
PP	TOC s.c.	521	436* (83,6)	1,00 (0,94; 1,06)	bd	bd	Wysoka	
	TOC i.v.	372	311* (83,6)					
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
ACR 50	PP	TOC s.c.	558	262*(47)	0,98 (0,86; 1,11)	47 (bd)	1,8 (-7,5; 4,0)	Wysoka
		TOC i.v.	537	258*(49)		48 (bd)		
	ITT	TOC s.c.	631	290*(46)	0,98 (0,87; 1,10)	bd	bd	Wysoka
		TOC i.v.	631	297*(47)				
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]								
PP	TOC s.c.	521	341* (65,4)	1,05 (0,95; 1,16)	bd	bd	Wysoka	
	TOC i.v.	372	233* (62,5)					
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
ACR 70	PP	TOC s.c.	558	134*(24)	0,89 (0,73; 1,09)	24 (bd)	3,8 (-9,0; 1,3)	Wysoka
		TOC i.v.	537	145*(27)		27 (bd)		
	ITT	TOC s.c.	631	151*(24)	0,89 (0,73; 1,07)	bd	bd	Wysoka
		TOC i.v.	631	170*(27)				
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]								
PP	TOC s.c.	521	233* (44,8)	1,07 (0,92; 1,24)	bd	bd	Wysoka	
	TOC i.v.	372	156* (42,0)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [#]Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni);

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

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odsetek odpowiedzi na leczenie zgodnie z ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny, zarówno podczas 24., jak również 97 tygodni leczenia.

Obliczona przez autorów badania *SUMMACTA* różnica w % pacjentów z odpowiedzią ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi podczas 24 tygodni leczenia nie wykazała istotności statystycznej. Również obliczone korzyści względne dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej.

W przypadku głównego punktu końcowego ACR20 dla populacji PP podczas 24 tygodni leczenia 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.

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ACR20/50/70 podczas dłuższego, 97-tygodniowego okresu leczenia.

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 ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (24 tygodnie leczenia).

2.3.2. Remisja choroby

Autorzy badania *SUMMACTA* analizowali punkty końcowe oceniające remisję choroby po 24 oraz 97 tygodniach leczenia definiowaną wg wskaźników aktywności choroby: DAS28 OB, DAS28 (<2,6), CDAI (≤2,8), SDAI (≤3,3) oraz kryteriów Booleana. Remisja choroby wg kryteriów Booleana, rozumiana jest jako występujący w każdym momencie choroby ≤ 1 bolesny i obrzęknięty staw, CRP ≤ 1 mg/dl oraz wynik ≤ 10 w globalnej ocenie pacjenta (skala 0-100).

Informacje dotyczące pozostałych ww. wskaźników zamieszczono w załączniku.

Wyniki dotyczące remisji oceniane podczas 24 tygodniowego okresu leczenia zostały przedstawione dla populacji PP (*per-protocol*) czyli wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych z wykluczeniem tych, którzy naruszyli protokół badania.

Wyniki dla punktu końcowego podczas 97-tygodniowego okresu leczenia zostały przedstawiono dla populacji PP, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zakończyli udział w pierwszym etapie leczenia (*double blind*), zostali poddani powtórnej randomizacji oraz którzy otrzymali ≥ 1 dawkę analizowanych interwencji.

2.3.2.1. Remisja choroby DAS 28

Szczegółowe dane dotyczące remisji choroby wg wskaźnika DAS 28 (< 2,6) w populacji ogółem, zarówno podczas 24., jak również 97 tygodni obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki skuteczności klinicznej - remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 (<2,6) po 24 oraz 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Remisja	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	% pacjentów (95% CI)	% różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
PP		TOC s.c.	558	212*(38)	1,06 (0,91; 1,23)	38 (bd)	0,9 (5,0; 6,8)	Wysoka
		TOC i.v.	537	193*(36)		37 (bd)		
Ogółem Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]								
PP		TOC s.c.	521	278* (53,4)	1,15 (1,002; 1,314) ^{^a}	-		Wysoka
		TOC i.v.	372	173* (46,4)				
ITT		TOC s.c.	631	337* (53,4)	1,15 (1,03; 1,29) ^{^^a&}	-		Wysoka
		TOC i.v.	631	293* (46,4)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [#]Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); [^] wartość p= 0,047; ^{^^} wartość p= 0,01; ^aObliczony parametr NNT wynosi 15 (95% CI: 8; 461); ^{a&} Obliczony parametr NNT wynosi 15 (95% CI: 9; 69); 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 podczas 24 tygodni leczenia 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.

Korzyść względna dla punktu końcowego remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 podczas 97 tygodni leczenia wynosi w populacji PP wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby wg wskaźnika DAS 28 wśród pacjentów leczonych TOC s.c. jest o 15% wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie TOC i.v. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC w postaci podskórnej (p= 0,047). Wartość parametru NNT wynosi 15 (95% CI: 8; 461), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów TOC s.c. zamiast TOC i.v. przez 97 tygodni należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia remisji choroby.

Autorzy niniejszej analizy dokonali interpretacji wyników badania SUMMACTA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*). Takie postępowanie jest dopuszczone przez Europejską Agencję Leków zgodnie z dokumentem CPMP/EWP/482/99 [12]. Istotną statystycznie korzyść z zastosowania leczenia TOC s.c. w porównaniu z TOC i.v. w zakresie remisji choroby wg DAS 28 w populacji ogółem odnotowano również w populacji ITT [1,15 (95% CI: 1,03; 1,29)]. W związku z powyższym można wnioskować o wyższej skuteczności TOC s.c. w porównaniu z TOC i.v. w przypadku remisji choroby wg DAS 28.

2.3.2.2. Remisja choroby wg DAS 28 w subpopulacjach pacjentów

Autorzy badania *SUMMACTA* analizowali częstość występowania remisji choroby wg DAS 28, w subpopulacjach pacjentów w zależności od masy ciała:

- < 60 kg;
- 60-100 kg;
- > 100 kg

W analizie uwzględniono dane dotyczące subpopulacji dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 97 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik remisji choroby wg DAS 28 w zależności od wagi ciała pacjentów po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (*SUMMACTA*)

Remisja	Subpopulacje	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
DAS 28	< 60 kg	TOC s.c.	106	49*(46,2) [§]	0,83 (0,62; 1,10)	-	Wysoka
		TOC i.v.	73	41*(56,3) [§]			
	60-100 kg	TOC s.c.	306	170*(55,7) [§]	1,20 (1,003; 1,44) [^]	11 (6; 229)	Wysoka
		TOC i.v.	199	92*(46,2) [§]			
	>100 kg	TOC s.c.	34	19*(56,0) [§]	2,11 (1,12; 3,98) ^{^^}	4 (2; 15)	Wysoka
		TOC i.v.	34	9*(26,6) [§]			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [§] Dane odczytano z wykresu; [^]Obliczona wartość p= 0,046; ^{^^} Obliczona wartość p= 0,021;

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

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania remisji choroby wg DAS 28, wśród pacjentów z masą ciała poniżej 60 kg.

Obliczone korzyści względne wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów z masą ciała wynoszącą od 60 do 100 kg, jak również wśród pacjentów powyżej 100 kg, leczonych TOC s.c. w porównaniu z TOC i.v. są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych podskórna postacią tocilizumabu.

2.3.2.3. 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. oraz 97 tygodniach leczenia.

Tabela 10. Wyniki skuteczności klinicznej –wskaźnik remisji choroby wg CDAI, SDAI, kryteria Booleana po 24. oraz 97 tyg. leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Remisja choroby	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
SDAI	PP	TOC s.c.	558	89*(16)	0,94 (0,72; 1,23)	Wysoka
		TOC i.v.	537	91*(17)		
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
CDAI	PP	TOC s.c.	558	78*(14)	0,93 (0,70; 1,24)	Wysoka
		TOC i.v.	537	81*(15)		
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*						
CDAI	PP	TOC s.c.	448	122* (27,2)	1,13 (0,88; 1,45)	Wysoka
		TOC i.v.	315	76*(24,1)		
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
Kryteria Booleana	PP	TOC s.c.	558	61*(11)	0,99 (0,71; 1,39)	Wysoka
		TOC i.v.	537	59*(11)		
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*						
Kryteria Booleana	PP	TOC s.c.	521	89*(17,1)	1,04 (0,77;1,40)	Wysoka
		TOC i.v.	372	61*(16,4)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni);

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, 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 zarówno podczas 24., jak również 97 tygodni leczenia. Obliczone korzyści względne (RB) nie wykazują istotności statystycznej.

2.3.3. Ocena sprawności pacjenta wg HAQ-DI

Ocenę sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI analizowano po 24 oraz 97 tygodniach leczenia. Uzyskanie wartości $\geq 0,3$ względem wartości wyjściowej świadczyła o klinicznej poprawie sprawności pacjenta wg HAQ-DI.

Wyniki dotyczące 24 tygodniowego okresu leczenia zostały przedstawione dla populacji PP (*per-protocol*) czyli wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych z wykluczeniem tych, którzy naruszyli protokół badania. Wyniki dla punktu końcowego podczas 97-tygodniowego okresu leczenia zostały przedstawione dla populacji PP, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zakończyli udział w pierwszym etapie leczenia (*double blind*), zostali poddani powtórnej randomizacji oraz którzy otrzymali ≥ 1 dawkę analizowanych interwencji.

Tabela 11. Wyniki skuteczności klinicznej – ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. v s TOC i.v. (SUMMACTA)

Sprawność pacjenta	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	% pacjentów (95% CI)	% różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
HAQ-DI	PP	TOC s.c.	558	363*(65)	0,97 (0,89; 1,06)	65 (bd)	-2.3 (-8,1; 3,4)	Wysoka
		TOC i.v.	537	360*(67)		67 (bd)		
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni [#]								
HAQ-DI	PP	TOC s.c.	521	377* (72,4)	1,05 (0,96; 1,14)	bd		Wysoka
		TOC i.v.	372	257* (69,1)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [#]Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni);

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

W obu analizowanych grupach terapeutycznych u ponad 65% pacjentów odnotowano poprawę sprawności wg kwestionariusza HAQ-DI, bez względu na długość okresu obserwacji. Obliczona korzyść względna jest nieistotna statystycznie.

2.3.4. Stężenie CRP i OB

W badaniu SUMMACTA, jako punkty końcowe oceniano stężenie białka C- reaktywnego (CRP) oraz wskaźnik opadania erytrocytów (OB) po 24 oraz 97 tygodnia 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 – wskaźnik zapalenia (CRP i OB) po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

CRP/OB	SUMMACTA (IIA)	GRADE
	Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie	
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 *
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni		
CRP	W obu porównywanych grupach terapeutycznych stężenie CRP obniżyło się po zastosowaniu pierwszej dawki TOC, osiągając wartość prawidłową. Prawidłowy poziom CRP utrzymywał się podczas całego okresu leczenia wynoszącego 97 tygodni.	Średnia ¹ *
OB	Średnia wartość OB w obu grupach pacjentów uległa obniżeniu podczas pierwszych 8 tygodni terapii, utrzymując się na niezmiennym poziomie podczas dalszego okresu leczenia.	Średnia ¹ *

*Brak możliwości wykonania obliczeń ze względu na brak precyzyjnych danych liczbowych; ¹Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); ²Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ³Silny 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

2.4. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe: zgony, rezygnacje z badania wraz uwzględnieniem przyczyny, reakcje w miejscu iniekcji, nadwrażliwość, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne.

W przypadku 24 i 97-tygodniowego okresu leczenia analiza bezpieczeństwa została przedstawiona na populację ITT, czyli wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup terapeutycznych, wyjątek stanowi punkt końcowy – parametry laboratoryjne (97 tyg.).

Wyniki dotyczące utraty pacjentów z badania przedstawiono dla populacji ITT, poddanej powtórnej randomizacji do 72-tygodniowego okresu *extension* (*open label*).

2.4.1. Zgony

Wyniki dotyczące punktu końcowego autorzy badania SUMMACTA przedstawili z uwzględnieniem 24 i 97-tygodniowego okresu terapii.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Wyniki bezpieczeństwa – zgony po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Utrata pacjentów	Interwencja	N/ pacjento-lata ekspozycji	n (%)	RR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [n zdarzeń]	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
	TOC s.c.	631/ 289,82	0	0,14 (0,00; 6,82) [^]	0 (0; 1,27) [0]	Wysoka
	TOC i.v.	631/ 288,39	1 (<1)			
Zgon	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni [#]					
	TOC s.c.	631	4 (0,63)*	1,00 (0,25;3,98)	0,39 (0,11; 1,01) [4]	Wysoka
	TOC i.v.	631	4 (0,63*)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Obliczono metodą OR Peto; [#]Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); 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

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (TOC s.c. vs TOC i.v.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu zarówno podczas 24 i 97 tygodniach leczenia.

Liczby zgonów na 100/ pacjento-lat w obu analizowanych grupach terapeutycznych, zarówno podczas 24, jak również 97 tyg. leczenia jest zbliżona.

Przyczyną zgonu pacjenta w grupie TOC i.v. podczas 24 tygodni leczenia była sepsa wywołana bakteryjnym zapaleniem stawów. W niniejszym okresie obserwacji nie odnotowano przypadku zgonu wśród pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej.

Podczas długiego, 97-tygodniowego okresu leczenia wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wystąpienie wstrząsu, niedokrwiennego udaru mózgu oraz zakrzepicy. Jeden pacjent zmarł z powodu nieznanych przyczyn. W grupie TOC i.v. przyczyną zgonu wśród 4 pacjentów były: ostra niewydolność oddechowa, niedokrwienny udar mózgu, sepsa oraz idiopatyczne zwióknienie płuc.

2.4.2. Utrata pacjentów z badania

Autorzy badania SUMMACTA analizowali odsetki pacjentów utraconych z badania ogółem, jak również odsetki pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (24-tygodniowy okres *double blind*), jak również powtórnej randomizacji do długiego, 72-tygodniowego okresu leczenia (*extension*).

Tabela 14. Wyniki bezpieczeństwa–utrata pacjentów z badania po 24 i 72 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Utrata pacjentów	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)*	GRADE	
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
Ogółem	TOC s.c.	631	59 (9,4)	0,85 (0,61; 1,19)	Wysoka	
	TOC i.v.	631	66 (10,6)			
	Ocena efektu leczenia: 72 tygodnie					
	TOC s.c.	524	79 (15)*	0,86 (0,64; 1,16)	Wysoka	
TOC i.v.	377	66 (18)*				
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
Z powodu zdarzeń niepożądanych	TOC s.c.	631	30 (4,8)	0,71 (0,45; 1,13)	Wysoka	
	TOC i.v.	631	42 (6,7)			
	Ocena efektu leczenia: 72 tygodnie					
	TOC s.c.	524	35 [^] (6,7)*	1,20 (0,71; 2,03)	Wysoka	
TOC i.v.	377	21 [^] (5,6)*				
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
Z powodu niedostatecznej odpowiedzi na leczenie	TOC s.c.	631	11 (2)	1,38 (0,56; 3,40)	Wysoka	
	TOC i.v.	631	8 (1)			
	Ocena efektu leczenia: 72 tygodnie					
	TOC s.c.	524	9 (1,7)*	0,59 (0,25; 1,41)	Wysoka	
TOC i.v.	377	11 (3)*				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT 01194414. A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous Administration of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis [15]; 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

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia utraty pacjentów z badania w populacji ogółem, jak również utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz niedostatecznej odpowiedzi na leczenie podczas 24 oraz 72 tygodni terapii.

2.4.3. Poważne zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) autorzy badania *SUMMACTA* przedstawili z uwzględnieniem liczby oraz odsetka pacjentów, u których niniejsze zdarzenie wystąpiło, jak również jako liczbę zdarzeń /100 pacjento-lat.

Tabela 15. Wyniki bezpieczeństwa–poważne zdarzenia niepożądane po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (*SUMMACTA*)

Poważne zdarzenia niepożądane	Interwencja	N/ pacjento- lat ekspozycji	n (%)	RR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento- lat (95%CI) (n zdarzeń)	GRADE	
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie							
Poważne zdarzenia niepożądane (SAE)	TOC s.c.	631/ 289,82	29 (4,6)	0,88 (0,54; 1,43)	11,73 (8,12; 16,39) [34]	Wysoka	
	TOC i.v.	631/ 288,39	33 (5,2)		14,91 (10,79; 20,08) [43]		
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]						
	TOC s.c.	631/ 1013,26	88 (13,95) ^{##}	1,10 (0,83; 1,46)	14,61 (12,35; 17,16) [148]	Wysoka	
TOC i.v.	631/ 816,53	80 (12,68) ^{##}		15,43 (12,85; 18,37) [126]			
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie							
Poważne reakcje nadwrażliwości	TOC s.c.	631/ 289,82	2 (<1)	0,67 (0,12; 3,88) [^]	0,69 (0,08; 2,49) [2]	Wysoka	
	TOC i.v.	631/ 288,39	3 (<1) [^]		1,04 (0,21; 3,04) [3]		
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]						
	TOC s.c.	631/ 1013,26	3 (0,48) ^{##}	3,00 (0,31; 28,76)	0,49 (0,16; 1,15) [5]	Wysoka	
TOC i.v.	631/ 816,53	1 (0,16) ^{##}		0,24 (0,03;0,88) [2]			
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie							
Poważne zakażenia	TOC s.c.	631/ 289,82	9 (1,4) [*]	1,0 (0,40; 2,50)	3,11 (1,42; 5,89) [9]	Wysoka	
	TOC i.v.	631/ 288,39	9 (1,4) [*]		3,47 (1,66; 6,38) [10]		
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]						
	TOC s.c.	631/ 1013,26	bd	bd	3,95 (2,82; 5,38) [40]	Wysoka	
TOC i.v.	631/ 816,53	bd		3,92 (2,68; 5,53) [32]			

^{*}Po 2 przypadki ciężkich zakażeń płuc w obu grupach oraz 2 przypadki bakteryjnego zapalenia stawów w grupie TOC i.v. [^] Obliczono metodą OR Peto; [#]Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); ^{##} Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT 01194414. A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous Administration of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis [15]); [^] Należy zaznaczyć, iż w pierwotnej wersji analizy przygotowanej przez NUEVO HTA dwóch spośród 3 pacjentów, włączonych do kalkulacji w ramach oceny reakcji nadwrażliwości w grupie TOC i.v. nie spełniało kryteriów definicji ciężkiej reakcji nadwrażliwości (reakcje nadwrażliwości niezwiązane były z zastosowanym leczeniem tylko zapaleniem tkanki łącznej oraz niedrożnością tętnicy siatkówki).

Mając powyższe na uwadze, można stwierdzić, iż podczas 24 tygodni leczenia częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi interwencjami. Autorzy badania zaznaczyli, iż 2 przypadki wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości w grupie TOC i.v. niezwiązane były z zastosowanym leczeniem tylko z zapaleniem tkanki łącznej oraz niedrożnością tętnicy siatkówki. Obliczone ryzyka względne i iloraz szans (OR Peto) nie wykazują znamienności statystycznej wyników.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym poważnych reakcji nadwrażliwości oraz poważnych zakażeń podczas 97-tygodniowego okresu leczenia. Dane dotyczące ww. punktów końcowych przedstawione w postaci zdarzeń przypadających na 100 pacjento-lat również wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TOC s.c. i TOC i.v. w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.

2.4.4. Nowotwory

W badaniu SUMMACTA analizowano częstość występowania nowotworów podczas 24 oraz 97 tygodni leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Wyniki bezpieczeństwa – nowotwory po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Nowotwór	Interwencja	N/ pacjento-lat ekspozycji	n (%)	RR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [n zdarzeń]	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
Ogółem	TOC s.c.	631/289,82	3 (<1)	2,72 (0,38; 19,39) [^]	1,38 (0,38; 3,53) [4]	Wysoka
	TOC i.v.	631/288,39	1 (<1)			
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[#]						
Ogółem	TOC s.c.	631/1013,26	bd	-	0,89 (0,41; 1,69) [9]	Wysoka
	TOC i.v.	631/816,53	bd			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] Obliczono metodą OR Peto; [#]Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); 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

Podczas 24 tygodni leczenia 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.

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi zarówno podczas 24, jak również 97-tygodni leczenia odnotowano zbliżoną liczbę zdarzeń przypadającą na 100 pacjento-lat, pozwalającą wnioskować o porównywalności interwencji w zakresie częstości występowania nowotworów.

2.4.5. Reakcje w miejscu iniekcji

Dane dotyczące reakcji w miejscu iniekcji (ISR) zostały przedstawione przez autorów badania SUMMACTA z uwzględnieniem liczby oraz odsetka pacjentów, u których niniejsze zdarzenie wystąpiło, jak również jako liczbę zdarzeń/100 pacjento-lat wraz z podaniem 95% przedziału ufności oraz liczbą zdarzeń.

Tabela 17. Wyniki bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

ISR	Interwencja	N/ pacjento- lat ekspozycji	n (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) (n zdarzeń)	GRADE	
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
Reakcja w miejscu iniekcji (ISR)	TOC s.c.	631/ 289,82	64 (10,1)	4,27 (2,46; 7,40)	13 (10; 20)	57,97 (49,53; 67,43) [168]	Wysok a	
	TOC i.v.	631/ 288,39	15 (2,4)			32,59 (26,34; 39,89) [94]		
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*							
	TOC s.c.	631/ 1013,26	bd	-	-	26,05 (23,01; 29,39) [264]	Wysoka	
TOC i.v.	631/ 816,53	bd	-	-	33,63 (27,08; 41,29) [91]			
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
Rumień	TOC s.c.	631	28 (4,4)	5,60 (2,18; 14,41)	25 (20; 50)	bd	Wysok a	
	TOC i.v.	631	5 (0,8)					
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*							
	TOC s.c.	631	33 (5,23)**	6,60 (2,59; 16,80)	23 (16; 39)	bd	Wysok a	
TOC i.v.	631	5 (0,79)**	-	-	-	-		
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
Ból	TOC s.c.	631	12 (1,9)	2,40 (0,85; 6,77)	-	bd	Wysoka	
	TOC i.v.	631	5 (0,8)					
Świąd	TOC s.c.	631	14 (2,2)	7,54 (2,63; 21,63) ^	-	bd	Wysoka	
	TOC i.v.	631	0					
Krwiak	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,0 (0,29; 3,44)	-	bd	Wysoka	
	TOC i.v.	631	5 (0,8)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ Obliczono metodą OR Peto; *Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); ** Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT 01194414. A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous Administration of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis [15]); 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; *Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); ** Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT 01194414. A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous Administration of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis [15])

Podczas 24 tygodni leczenia 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.

Profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji w zakresie zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji podczas 97 tygodni leczenia jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa w krótszym okresie terapii.

Autorzy badania SUMMACTA podkreślają, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym (stopień I lub II) oraz nie powodowały zmian w dawkowaniu leków lub nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia.

2.4.6. Zakażenia

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego zestawiono poniżej.

Tabela 18. Wyniki bezpieczeństwa – zakażenia po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Zakażenia	Interwencja	N/ pacjento- lat ekspozycji	n (%)	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento- lat (95%CI) [n zdarzeń]	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie							
Ogółem	TOC s.c.	631/ 289,82	227* (36)	0,92 (0,8; 1,06)	-	120,07 (107,79;133,38) [348]	Wysoka
	TOC i.v.	631/ 288,39	247*(39,1)			124,83 (112,27;138,42) [360]	
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*						
Ogółem	TOC s.c.	631/ 1013,26	399*(63,2)	1,09 (1,00; 1,20)^	-	108,66 (102,34;115,27) [1101]	Wysoka
	TOC i.v.	631/ 816,53	365* (57,8)			105,57 (98,64; 112,86) [862]	
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie							
Zakażenia górných dróg oddechowych	TOC s.c.	631	46*(7,3)	0,63 (0,44; 0,90)	25 (15; 100)	bd	Wysoka
	TOC i.v.	631	73*(11,6)				

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); ^ p = 0,051; 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

Zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zakażeń ogółem.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych podczas 24 tygodni leczenia było istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych 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.

2.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Zdarzenia niepożądane	Interwencja	N/ pacjento- latekspozycji	n (%)	RR* (95% CI)	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) (n zdarzeń)	GRADE		
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
Ogółem	TOC s.c.	631/ 289,82	481 (76,2)	0,99 (0,93; 1,05)	602,79 (574,85; 631,73) [1747]	Wysoka		
	TOC i.v.	631/ 288,39	486 (77,0)		588,44 (560,77; 617,12) [1697]			
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*							
	TOC s.c.	631/ 289,82	bd	-	415,89 (403,42; 428,64) [4214]		Wysoka	
TOC i.v.	631/ 288,39	bd	-	408,56 (394,81; 422,66) [3336]				

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni);
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

Podczas 24 tygodni leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. obserwowano wyższy niż w grupie TOC i.v. odsetek zdarzeń niepożądanych obliczonych na 100 pacjento-lat.

2.4.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane

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

Punkt końcowy analizowano podczas 24 tygodni terapii.

Tabela 20. Wyniki bezpieczeństwa – poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Poszczególne zdarzenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)*	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie					
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 chłonnego	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	Wysoka
	TOC i.v.	631	5 (0,8)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	TOC s.c.	631	4 (0,6)	1,00 (0,25; 3,98)	Wysoka
	TOC i.v.	631	4 (0,6)		
Zaburzenia naczyniowe	TOC s.c.	631	2 (0,3)	0,40 (0,08; 2,05)	Wysoka
	TOC i.v.	631	5 (0,8)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	TOC s.c.	631	4 (0,6)	2,00 (0,37; 10,88)	Wysoka
	TOC i.v.	631	2 (0,3)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	TOC s.c.	631	4 (0,6)	4,00 (0,45; 35,69)	Wysoka
	TOC i.v.	631	1 (0,2)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	TOC s.c.	631	4 (0,6)	4,00 (0,45; 35,69)	Wysoka
	TOC i.v.	631	1 (0,2)		
Zaburzenia oka	TOC s.c.	631	3 (0,5)	7,41** (0,77; 71,39)	Wysoka
	TOC i.v.	631	0		
Zaburzenia układu nerwowego	TOC s.c.	631	2 (0,3)	1,00 (0,14; 7,08)	Wysoka
	TOC i.v.	631	2 (0,3)		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	TOC s.c.	631	2 (0,3)	1,00 (0,14; 7,08)	Wysoka
	TOC i.v.	631	2 (0,3)		
Zaburzenia serca	TOC s.c.	631	3 (0,5)	7,41** (0,77; 71,39)	Wysoka
	TOC i.v.	631	0		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	TOC s.c.	631	2 (0,3)	2,00 (0,18; 22,00)	Wysoka
	TOC i.v.	631	1 (0,2)		
Zaburzenia ucha i błędnika	TOC s.c.	631	1 (0,2)	1,00 (0,06; 15,95)	Wysoka
	TOC i.v.	631	1 (0,2)		
Zaburzenia układu immunologicznego	TOC s.c.	631	1 (0,2)	1,00 (0,06; 15,95)	Wysoka
	TOC i.v.	631	1 (0,2)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	TOC s.c.	631	2 (0,3)	7,40** (0,46; 118,45)	Wysoka
	TOC i.v.	631	0		
Spadek szybkości wlewu	TOC s.c.	631	1 (0,2)	7,39** (0,15; 372,38)	Wysoka
	TOC i.v.	631	0		

** Obliczono metodą OR Peto; *pacjenci z przynajmniej 1 działaniem niepożądanym* Obliczono na podstawie dostępnych danych; +NNT=10 (95% CI: 8; 17); 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

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 NNH 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.

2.4.3. Parametry laboratoryjne

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Wyniki bezpieczeństwa-parametry laboratoryjne po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Parametry laboratoryjne	Interwencja	Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie				Ocena efektu leczenia: 97 tygodni				GRADE																																																																																																								
		N	n (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	N	n (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*																																																																																																									
Zmiana z prawidłowej wartości ALAT na początku badania do wartości nieprawidłowej	>3 ULN	TOC s.c.	631	289 (45,8)	1,17 (1,03; 1,34)	15 (9; 100)	521	306 (58,7)	1,12 (0,99; 1,26)	-	Wysoka																																																																																																							
		TOC i.v.	631	246 (39,0)			372	193 (52,4)				>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	24 (3,8)	0,92 (0,34; 1,59)	-	521	30 (5,8)	1,07 (0,62; 1,86)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	26 (4,1)	372	20 (5,4)	>5 ULN	TOC s.c.	631	6 (1,0)	1,00 (0,32; 3,08)	-	521	8 (1,5)	2,86 (0,61; 13,37)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	6 (1,0)	372	2 (0,5)	Zmiana z prawidłowej wartości ASPAT na początku badania do wartości nieprawidłowej	>3 ULN	TOC s.c.	631	233 (36,9)	1,08 (0,93; 1,26)	-	521	278 (53,4)	1,12 (0,98; 1,27)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	215 (34,1)	372	178 (47,8)	>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	5 (0,8)	0,83 (0,26; 2,72)	-	521	4 (0,8)	0,37 (0,15; 2,11)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	6 (1,0)	372	3 (1,3)	>5 ULN	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,30 (0,05; 3,50)	-	521	5 (1,0)	0,37 (0,41; 222,26)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	2 (0,3)	372	0	Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	521	112 (21,5)	1,08 (0,83; 1,40)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	86 (13,6)	372	74 (19,9)	Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)
	>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	24 (3,8)	0,92 (0,34; 1,59)	-	521	30 (5,8)	1,07 (0,62; 1,86)	-	Wysoka																																																																																																							
		TOC i.v.	631	26 (4,1)			372	20 (5,4)				>5 ULN	TOC s.c.	631	6 (1,0)	1,00 (0,32; 3,08)	-	521	8 (1,5)	2,86 (0,61; 13,37)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	6 (1,0)	372	2 (0,5)	Zmiana z prawidłowej wartości ASPAT na początku badania do wartości nieprawidłowej	>3 ULN	TOC s.c.	631	233 (36,9)	1,08 (0,93; 1,26)	-	521	278 (53,4)	1,12 (0,98; 1,27)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	215 (34,1)	372		178 (47,8)	>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	5 (0,8)	0,83 (0,26; 2,72)	-	521	4 (0,8)	0,37 (0,15; 2,11)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	6 (1,0)	372	3 (1,3)	>5 ULN	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,30 (0,05; 3,50)	-	521	5 (1,0)	0,37 (0,41; 222,26)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	2 (0,3)	372	0	Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	521	112 (21,5)	1,08 (0,83; 1,40)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	86 (13,6)		372	74 (19,9)	Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	521	89 (17,1)	1,44 (1,03; 2,02)	20 (11; 155)	Wysoka								
	>5 ULN	TOC s.c.	631	6 (1,0)	1,00 (0,32; 3,08)	-	521	8 (1,5)	2,86 (0,61; 13,37)	-	Wysoka																																																																																																							
		TOC i.v.	631	6 (1,0)			372	2 (0,5)				Zmiana z prawidłowej wartości ASPAT na początku badania do wartości nieprawidłowej	>3 ULN	TOC s.c.	631	233 (36,9)	1,08 (0,93; 1,26)	-	521	278 (53,4)	1,12 (0,98; 1,27)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	215 (34,1)	372		178 (47,8)	>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	5 (0,8)	0,83 (0,26; 2,72)	-	521	4 (0,8)	0,37 (0,15; 2,11)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	6 (1,0)		372	3 (1,3)	>5 ULN	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,30 (0,05; 3,50)	-	521	5 (1,0)	0,37 (0,41; 222,26)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	2 (0,3)	372	0	Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	521	112 (21,5)	1,08 (0,83; 1,40)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	86 (13,6)		372	74 (19,9)	Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	521	89 (17,1)	1,44 (1,03; 2,02)	20 (11; 155)	Wysoka																							
Zmiana z prawidłowej wartości ASPAT na początku badania do wartości nieprawidłowej	>3 ULN	TOC s.c.	631	233 (36,9)	1,08 (0,93; 1,26)	-	521	278 (53,4)	1,12 (0,98; 1,27)	-	Wysoka																																																																																																							
		TOC i.v.	631	215 (34,1)			372	178 (47,8)					>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	5 (0,8)	0,83 (0,26; 2,72)	-	521	4 (0,8)	0,37 (0,15; 2,11)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	6 (1,0)	372		3 (1,3)	>5 ULN	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,30 (0,05; 3,50)	-	521	5 (1,0)	0,37 (0,41; 222,26)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	2 (0,3)	372	0	Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	521	112 (21,5)	1,08 (0,83; 1,40)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	86 (13,6)	372	74 (19,9)		Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	521	89 (17,1)	1,44 (1,03; 2,02)	20 (11; 155)	Wysoka																																								
	>3 do 5 ULN	TOC s.c.	631	5 (0,8)	0,83 (0,26; 2,72)	-	521	4 (0,8)	0,37 (0,15; 2,11)	-	Wysoka																																																																																																							
		TOC i.v.	631	6 (1,0)			372	3 (1,3)					>5 ULN	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,30 (0,05; 3,50)	-	521	5 (1,0)	0,37 (0,41; 222,26)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	2 (0,3)	372	0	Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	521	112 (21,5)	1,08 (0,83; 1,40)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	86 (13,6)	372	74 (19,9)		Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	521	89 (17,1)	1,44 (1,03; 2,02)	20 (11; 155)	Wysoka																																																									
	>5 ULN	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,30 (0,05; 3,50)	-	521	5 (1,0)	0,37 (0,41; 222,26)	-	Wysoka																																																																																																							
		TOC i.v.	631	2 (0,3)			372	0				Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	521	112 (21,5)	1,08 (0,83; 1,40)	-	Wysoka	TOC i.v.	631	86 (13,6)	372	74 (19,9)		Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	521	89 (17,1)	1,44 (1,03; 2,02)	20 (11; 155)	Wysoka																																																																										
Poziom neutrofilii (ANC/mm ³), stopień toksyczności wg CTCAE	Stopień 1 (1500 do <LLN)	TOC s.c.	631	126 (20,0)	1,47 (1,14; 1,88)	17 (10; 50)	521	112 (21,5)	1,08 (0,83; 1,40)	-	Wysoka																																																																																																							
		TOC i.v.	631	86 (13,6)			372	74 (19,9)					Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	521	89 (17,1)	1,44 (1,03; 2,02)	20 (11; 155)	Wysoka																																																																																											
	Stopień 2 (1000 do <1500)	TOC s.c.	631	81 (12,8)	1,33 (0,97; 1,82)	-	521	89 (17,1)	1,44 (1,03; 2,02)	20 (11; 155)	Wysoka																																																																																																							

		TOC i.v.	631	61 (9,7)			372	44 (11,8)		
Stopień 3 (500 do <1000)	TOC s.c.	631	17 (2,7)	1,33	-		521	28 (5,4)	0,80	-
	TOC i.v.	631	20 (3,2)	(0,97; 1,82)			372	25 (6,7)	(0,47; 1,35)	
Stopień 4 (<500)	TOC s.c.	631	1 (0,2)	7,39 ^A	-		521	3 (0,6)	6,14	-
	TOC i.v.	631	0	(0,15; 372,38)			372	0	(0,25; 151,54)	
Stopień 1 (75,000 do <LLN)	TOC s.c.	631	54 (8,6)	0,92	-		521	66 (12,7)	0,77	-
	TOC i.v.	631	59 (9,4)	(0,64; 1,30)			372	61 (16,4)	(0,56; 1,06)	
Stopień 2 (50,000 do <75,000)	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,50	-		521	2 (0,4)	0,71	-
	TOC i.v.	631	2 (0,3)	(0,05; 5,50)			372	2 (0,5)	(0,10; 5,05)	
Stopień 3 (25,000 do <50,000)	TOC s.c.	631	0 (0)	0,14 ^A	-		521	0	0,29	-
	TOC i.v.	631	1 (0,2)	(0,00; 6,82)			372	1 (0,35)	(0,01; 6,19)	
Stopień 4 (<25,000)	TOC s.c.	631	0 (0)	-	-		521	0	-	-
	TOC i.v.	631	0 (0)				372	0		
Stężenie cholesterolu z wartości początkowej <200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	200 do <240 mg/dL	TOC s.c.	631	106 (16,8)	1,02	-	471	76 (14,6)	1,14	-
		TOC i.v.	631	104 (16,5)	(0,80; 1,30)		333	47 (12,6)	(0,82; 1,60)	
≥240 mg/dL	TOC s.c.	631	44 (7,0)	1,69	34		471	47 (9,0)	1,45	-
	TOC i.v.	631	26 (4,1)	(1,06; 2,71)	(19; 302)		333	23 (6,2)	(0,90; 2,33)	
Stężenie cholesterolu HDL z wartości początkowej <40 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	40-60 mg/dL	TOC s.c.	631	20 (3,2)	0,83	-	471	23 (4,4)	0,90	-
		TOC i.v.	631	24 (3,8)	(0,47; 1,49)		333	18 (4,8)	(0,50; 1,65)	

	≥60 mg/dL	TOC s.c.	631	1 (0,2)	0,25	-	471	1 (0,2)	0,18	-
					(0,03; 2,23)				(0,02; 1,57)	
	100 do <130 mg/dL	TOC s.c.	631	71 (11,3)	0,93	-	470	60 (11,5)	1,16	-
					(0,69; 1,27)				(0,79; 1,71)	
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej <100 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	130 do <160 mg/dL	TOC s.c.	631	25 (4,0)	1,92	-	470	28 (5,4)	1,30	-
					(0,99; 3,72)				(0,71; 2,39)	
	≥160 mg/dL	TOC s.c.	631	5 (0,8)	1,00	-	470	8 (1,5)	0,93	-
					(0,29; 3,44)				(0,33; 2,65)	
	150–500 mg/dL	TOC s.c.	631	117 (18,5)	1,21	-	471	112 (421,5)	1,36	16 (9;143)
					(0,94; 1,54)				(1,02; 1,81)	
Stężenie trójglicerydów z wartości początkowej < 150 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	500 mg/dL	TOC s.c.	631	1 (0,2)	7,39 ^A	-	471	0	-	-
					(0,15; 372,38)				-	-

ULN-gorna granica normy; LNN-dolna granica normy; ALAT-aminotransferaza slalinowa; ASPAT-aminotransferaza asparaginianowa; HDL- lipoproteiny wyzszej gestosci; LDL - lipoproteiny niskiej gestosci; CTCAE common terminology criteria of adverse events, okreslajace stopien toksycznosci; ANC-bezwzgledna liczba neutrofilii; ^AObliczono metoda OR Peto; ^BObliczono na podstawie dostepnych danych; ^CNieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mala liczba danych; ^DSilny lub bardzo silny zwiazek pomiedzy interwencja a punktem koncowym; ^EDuze prawdopodobienstwo, ze czesci badan nie zostala opublikowana; ^FWykazanie zaleznosci efektu od dawki; ^GNiezgodnosc definicji punktu koncowego

Podczas 24 tygodni leczenia 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 znamienność 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.

Podczas 97-tygodniowego okresu leczenia odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania liczby neutrofilii: stopień 2 (1000 do <1500) oraz stężenia trójglicerydów zawierającego się w zakresie od 150-500 mg/dL. Obliczone ryzyka względne są korzystne dla pacjentów leczonych TOC i.v. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej wyników.

2.4.4. Immunogenność

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki bezpieczeństwa – immunogenność po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Punkt końcowy	SUMMACTA (IIA)	GRADE
	Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie	
	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. 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.	Średnia ^{1*}
Immunogenność	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni	
	U 1,6% pacjentów w grupie TOC s.c. oraz 1,1% pacjentów w grupie TOC i.v. stwierdzono przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwko TOC a występowaniem odpowiedzi na leczenie oraz zdarzeniami niepożądanymi. U 2 pacjentów z grupy TOC i.v. z przeciwciałami anti-TOC wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Żaden z pacjentów, u którego wykryto przeciwciała przeciwko tocilizumabowi nie wycofał się z powodu utraty skuteczności.	Średnia ^{1*}

*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; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

3. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

3.1. Cel

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o zdarzenia 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>];
- URPLW MiPB-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 [17].

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 tj. > 100 pacjentów na ramię terapeutyczne.

3.2. Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [17]

Bezpieczeństwo podskórnie podawanego tocilizumabu u chorych na RZS oceniano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym, wielośrodkowym badaniu – SC-I. SC-I było badaniem równoważności (*non-inferiority*) obejmującym 1262 chorych na RZS, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w dawce 162 mg co tydzień w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniejsze leczenie niebiologicznymi lekami DMARD. Nie zaobserwowano nowych ani nieoczekiwanych niepożądanych działań leku. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze w grupie otrzymującej lek podskórnie w porównaniu z częstością reakcji w grupie otrzymującej lek dożylnie, w której podawano podskórnie placebo.

Bezpieczeństwo i immunogenność określone dla tocilizumabu podawanego podskórnie były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla tocilizumabu podawanego dożylnie.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane występujące u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą [17]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukopenia, neutropenia	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia narządu	-	Zapalenie spojówek	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
wzroku			
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka
Zaburzenia ogólnoustrojowe i odczyny w miejscu podania leku	-	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita
Badania laboratoryjne	-	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*		Hipertrójglicerydemia
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, zawroty głowy	-
Zaburzenia nerek	-		Kamica nerkowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel, duszność	-
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka, świąd, pokrzywka	-
Zaburzenia naczyń	-	Nadciśnienie	-

* Obejmuje wzrost wykryty w czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występujące u pacjentów otrzymujących tocilizumab s.c. w monoterapii lub w skojarzeniu z DMARDs) są zakażenia górnych dróg oddechowych oraz hipercholesterolemia.

Tabela 24. Wybrane zdarzenia niepożądane u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab s.c. zgodnie z CHPL [17]

Zdarzenie niepożądane	Charakterystyka
Reakcje w miejscu iniekcji	<p>W trakcie 6-miesięcznego okresu kontrolowanego badania SC-I częstotliwość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła dla podawanego podskórnie, cotygodniowo tocilizumabu i placebo (grupa leczona lekiem podawanym dożylnie) odpowiednio 10,1% (64/631) oraz 2,4% (15/631).</p> <p>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (jak rumień, świąd, ból i krwiak) miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Większość z nich ustępowała bez leczenia i bez konieczności odstawienia leku.</p>
Immunogenność	<p>W badaniu SC-I ogółem 625 pacjentów otrzymujących tygodniowo 162 mg tocilizumabu przebadano pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko tocilizumabowi w ciągu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. U pięciu pacjentów (0,8%) wykryto przeciwciała przeciwko tocilizumabowi; u wszystkich tych pacjentów były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko tocilizumabowi. U jednego pacjenta (0,2%) wykryto przeciwciała przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE.</p> <p>W badaniu SC-II przebadano ogółem 434 pacjentów otrzymujących co drugi tydzień 162 mg tocilizumabu pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko tocilizumabowi w przeciągu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. 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.</p>
Nieprawidłowości hematologiczne	<p>W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego tocilizumabu SC-I u 2,9% pacjentów w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$. Nie stwierdzono jednoznacznego powiązania pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ a występowaniem ciężkich zakażeń.</p> <p>W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego tocilizumabu SC-I u żadnego z pacjentów, w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie nie wystąpił spadek liczby płytek krwi poniżej $50 \times 10^3/\mu l$.</p>
Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych	<p>W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego tocilizumabu SC-I w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie, u odpowiednio 6,5% i 1,4% pacjentów wystąpił wzrost aktywności AIAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN.</p>
Parametry gospodarki lipidowej	<p>W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego tocilizumabu SC-I u 19% pacjentów w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie zarejestrowano trwałe podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), z czego u 9% pacjentów zarejestrowano trwałe podwyższenie LDL do 4,1 mmol/l (160 mg/dl).</p>

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

Tabela 25. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w związku z stosowaniem tocilizumabu (zgodnie z CHPL) [17]

Zdarzenie niepożądane	Charakterystyka
Zakażenia	<p>U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt RoActemra®, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra® u pacjentów z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu RoActemra® należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem RoActemra® u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami bądź z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc), które mogą predysponować do zakażeń. Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych na RZS, uMIZS lub wMIZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, 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 na białko C-reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz dolegliwości i objawy zakażenia. Pacjentów należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.</p>
Gruźlica	<p>Chorzy na RZS przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra®, podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą powinni zostać przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra® poddani standardowej terapii przeciwprątkowej. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności. Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się w czasie leczenia produktem RoActemra® lub po jego zakończeniu objawów wskazujących na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy).</p>
Reaktywacja zakażenia wirusowego	<p>W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z tocilizumabem nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.</p>
Powikłania zapalenia uchyłków jelita	<p>Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu RoActemra® u chorych na RZS. 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.</p>
Reakcje nadwrażliwości	<p>Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku ze stosowaniem produktu RoActemra®. Takie reakcje mogą mieć cięższy przebieg i potencjalnie skończyć się zgonem w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego leczenia tocilizumabem, nawet w przypadku zastosowania premedykacji z użyciem leków steroidowych i przeciwhistaminowych.</p>

Zdarzenie niepożądane	Charakterystyka
	W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości podawanie produktu <i>RoActemra</i> ® należy natychmiast przerwać, rozpocząć odpowiednie leczenie i zrezygnować ze stosowania tocilizumabu.
Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby	W trakcie leczenia produktem <i>RoActemra</i> ®, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie 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.
Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych	W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem <i>RoActemra</i> ® zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem <i>RoActemra</i> ® podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat-MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie innych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem <i>RoActemra</i> ® u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem <i>RoActemra</i> ® pacjentów z aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą > 5 x GGN.
Zaburzenia hematologiczne	W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF. U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu <i>RoActemra</i> , nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem <i>RoActemra</i> ® u pacjentów, u których występuje niska liczba płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu l$). Nie zaleca się kontynuacji leczenia w przypadku pacjentów z $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu l$. Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu <i>RoActemra</i> ® dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń. 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. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi.
Parametry gospodarki lipidowej	U chorych leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz trójglicerydów. U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów. U chorych na RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonywać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem <i>RoActemra</i> ®. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.
Zaburzenia neurologiczne	Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu <i>RoActemra</i> ® a do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Zdarzenie niepożądane	Charakterystyka
Nowotwór złośliwy	U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko występowania nowotworów złośliwych.
Szczepienia ochronne	Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości podczas leczenia produktem RoActemra®. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem RoActemra® i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® u wszystkich pacjentów uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu immunizacji, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.
Ryzyko sercowo-naczyniowe	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).
Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF	Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu RoActemra® w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u chorych na RZS. Nie zaleca się podawania leku RoActemra® w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

3.3. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URLP

3.3.1. 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® [17].

3.3.2. EMA

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

3.3.3. URPLW MiPB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) 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.

3.4. Dane pochodzące z opublikowanych badań randomizowanych nieuwzględnionych w analizie głównej

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 badania RCT: BREVACTA [18, 19] oraz MUSASHI [20], będące randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem, 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.

Ponadto, zidentyfikowano publikację opisującą fazę *extension* do badania MUSASHI [21], podczas której pacjenci, którzy ukończyli 24 tygodniowe leczenie w ramach okresu *double-blind* [20], otrzymywali tocilizumab w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany raz na 2 tygodnie przez 84 tygodnie (łącznie badania MUSASHI trwały 108 tygodni) [21].

Poniżej charakterystyka włączonych badań (BREVACTA, MUSASHI). Dane do badania BREVACTA pochodziły z publikacji oraz strony internetowej www.clinicaltrials.gov (NCT01232569).

Tabela 26 Charakterystyka badań (BREVACTA, MUSASHI)

Badanie	BREVACTA (IIA)	MUSASHI (IIA)
Rodzaj badania	<p><u>Rodzaj badania:</u> Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III,</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IIA</p> <p><u>Randomizacja:</u> w stosunku 2:1 ze stratyfikacją ze względu na masę ciała i region geograficzny</p> <p><u>Zaślepienie:</u> podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Ocena wiarygodności w skali Jadad:</u> 4/5</p> <p><u>Ocena wiarygodności zgodnie z Cochrane Collaboration:</u> wysoka</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III,</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IIA</p> <p><u>Randomizacja:</u> w stosunku 1:1</p> <p><u>Zaślepienie:</u> podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 4/5</p> <p><u>Ocena wiarygodności zgodnie z Cochrane Collaboration:</u> wysoka</p>
Okres obserwacji	24 tygodnie	<p>➤ 24 tygodnie (faza <i>double blind</i>)</p> <p>➤ 84 tygodnie (faza <i>extension</i>)</p>
Interwencja	<p><u>Faza <i>double blind</i>:</u></p> <p>TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie w skojarzeniu z DMARDs vs placebo w monoterapii + placebo i.v. (co 4 tygodnie) vs TOC i.v. podawane w postaci podskórnej co 2 tygodnie +DMARDs</p>	<p><u>Faza <i>double blind</i>:</u></p> <p>TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie w skojarzeniu z DMARDs vs placebo w monoterapii + placebo i.v. (co 4 tygodnie) vs TOC i.v. podawane w postaci podskórnej co 2 tygodnie +DMARDs</p> <p><u>Faza <i>extension</i>:</u> część pacjentów, którzy ukończyli 24 tygodnie leczenia w ramach badania MUSASHI z podwójnym</p>

Badanie	BREVACTA (IIA)	MUSASHI (IIA)
		zaślepieniem (N=319) zostało włączonych do fazy <i>open-label extension</i> (OLE) trwającej 84 tygodnie, w ramach której otrzymywali TOC s.c. 162 mg co 2 tygodnie.
Populacja	<u>Faza double blind:</u> N=656 (w tym N=438: TOC s.c. vs N=218: PL s.c.) Dorośli pacjenci z RZS o nasileniu choroby od DMARDs. umiarkowanego do ciężkiego.	<u>Faza double blind:</u> 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. <u>faza extension:</u> 346 pacjentów, którzy uczestniczyli w fazie <i>double-blind</i> badania MUSASHI.

3.4.1. Zgony i utrata pacjentów z badania

W tabeli poniżej zaprezentowano częstość występowania zgonów oraz utraty pacjentów z badania ogółem wraz z podaniem przyczyn utraty po 24 tygodniach leczenia tocilizumabem w postaci podskórnej (*double blind*) oraz w fazie *extension* do badania MUSASHI, trwającej 84 tygodnie.

Tabela 27. Zgony, utrata z badania (BREVACTA, MUSASHI)

Parametr	BREVACTA n/N (%)		MUSASHI n/N (%)	
	24 tyg. (double blind)	84 tyg. (open label extension)	24 tyg. (double blind)	84 tyg. (open label extension)
Zgony	3/437 (0,67)	1/319 (0,31)*	0/173 (0)	
Utrata z badania ogółem	28/438 (6,39)	41/319 (12,85)*	12/173 (6,93)*	
Utrata z powodu AEs	9/438 (2,05)	21/319 (6,58)*	3/173 (1,73)*	
Utrata z powodu nieskuteczności leczenia	1/438 (0,23)^	13/319 (4,07)*	3/173 (1,73)8	
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	4/438 (0,91)^		bd	

AEs – zdarzenia niepożądane; bd - brak danych; nd- nie dotyczy;; ^dane pochodzące ze strony: clinicaltrials.gov; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu BREVACTA zarejestrowano 3 zgony w okresie obserwacji trwającym 24 tygodnie, natomiast w badaniu MUSASHI jeden przypadek zgonu z powodu nowotworu żołądka w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni. Zgony raportowane w badaniu BREVACTA zostały uznane za związane z otrzymywanym leczeniem (tocilizumab w skojarzeniu z DMARDs). Jeden pacjent zmarł z powodu sepsy związanej z zakażeniem *Haemophilus influenza*, jeden pacjent z powodu sepsy (najprawdopodobniej z powodów żołądkowo-jelitowych) i jeden pacjent z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych i następujących komplikacji.

Bez względu na długość obserwacji, leczenie TOC s.c. związane było z niskim, wynoszącym < 7% odsetkiem pacjentów, którzy zostali utraceni z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub nieskuteczności terapii.

3.4.2. Poważne zdarzenia niepożądane

Poniżej zaprezentowano częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych po 24 tocilizumabem w postaci podskórnej (*double blind*) oraz 108 tygodniach leczenia (MUSASHI). Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych (SOC) i częstości ich występowania.

Tabela 28 Poważne zdarzenia niepożądane (BREVACTA, MUSASHI)

Parametr	BREVACTA n/N (%)	MUSASHI n/N (%)	MUSASHI 108 tyg. (extension)
	24 tyg. (double blind)	24 tyg. (double blind)	
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	20/437 (4,6)	13/173 (7,5)	108**
Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym lekiem	bd	6/173 (3,5)	-
Nadwrażliwość	0/437 (0)	bd	-
Zaburzenia żołądka i jelit	1/437 (0,23)^	4/173 (2,31)	14/639 (2,2)*
Zaburzenia układu immunologicznego	1/437 (0,23)^	bd	bd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9/437 (2,1)	2/173 (1,16)	30/346 (8,7) pacjentów 34/639 (5,3)*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3/437 (0,69)^	1/173 (0,59)	4**
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)	6/639 (0,9)*
Zaburzenia naczyniowe	2/437 (0,46)^	1/173 (0,59)	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0/437 (0,0)^	4/173 (2,31)	9/639 (1,4)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0/437 (0,0)^	2/173 (1,16)	17/639 (2,7)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bd	1/173 (0,59)	-

bd – brak danych; ^dane pochodzą z: *clinicaltrials.gov*; *n(%) pacjentolat w odniesieniu do łącznej ekspozycji pacjentolat wynoszącej 639,0; **liczba zdarzeń

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

3.4.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *BREVACTA* oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniowym leczeniu tocilizumabem w postaci podskórnej. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych (SOC) i częstości ich występowania.

Tabela 29 Zdarzenia niepożądane (*BREVACTA*)

Parametr	<i>BREVACTA</i> n/N (%)
Działania niepożądane ogółem	274/437 (62,7)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	23/437 (5,25)^
Zakażenia	131/437 (30,0)
Badania laboratoryjne	127/437 (29,06)^
Zaburzenia układu nerwowego	24/437 (5,49)^
Reakcje w miejscu iniekcji - ogółem	31/437 (7,1)
Reakcje w miejscu iniekcji - ból	11/437 (2,5)
Reakcje w miejscu iniekcji - zaczerwienienie	10/437 (2,3)
Reakcje w miejscu iniekcji - krwiak	5/437 (1,1)
Reakcje w miejscu iniekcji - świąd	3/437 (0,7)

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

Wszystkie raportowane w badaniu *BREVACTA* reakcje w miejscu iniekcji były zaklasyfikowane jako łagodne w nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *MUSASHI* przedstawiono poniżej.

Tabela 30 Zdarzenia niepożądane (*MUSASHI*)

Parametr	<i>MUSASHI</i> n/N (%)
<i>Ocena efektu terapii: 24 tygodnie (double blind)</i>	
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)

Parametr	MUSASHI n/N (%)
Reakcje w miejscu iniekcji - ogółem	21/173 (12,1)
Reakcje w miejscu iniekcji - zaczerwienienie	16/173 (9,25)
Ocena efektu terapii: 108 tygodni (<i>extension</i>)	
Reakcje w miejscu iniekcji - ogółem	44/333 (13,2)
Reakcje w miejscu iniekcji - zaczerwienienie	32/333 (9,6)
Reakcje w miejscu iniekcji - świąd	8/333 (2,4)
Reakcje w miejscu iniekcji - krwiak	7/333 (2,1)
Reakcje w miejscu iniekcji - obrzęk	5/333 (1,5)

Najczęstszymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia w tym zapalenie nosa i gardła. Reakcje w miejscu iniekcji obejmowały rumień/zaczerwienienie, krwiak, świąd, krwawienie, swędzenie, ból oraz pokrzywka. Zaznaczono, że miały one charakter łagodny i nie prowadziły do przerwania leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni. Żaden pacjent nie doświadczył reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej.

Ogólnoustrojowe reakcje na iniekcję wystąpiły u 16/333 pacjentów (4,8%), do najczęstszych należały: ból głowy (5/333 pacjentów, 1,5%) i gorączka (3/333 pacjentów, 0,9%) w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni.

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

Tabela 31 Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia podczas 108 tyg. leczenia (MUSASHI)

Parametr	MUSASHI –% pacjentów
Ocena efektu leczenia: 108 tygodni (<i>extension</i>)	
Zapalenie nosogardzieli	46,5
Infekcja górnych dróg oddechowych	21,1
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi	20,2
Podwyższony poziom cholesterolu LDL	18,5
Zapalenie gardła	15,0
Podwyższony poziom trójglicerydów	13,3
Podwyższony poziom ALT	13,0

Parametr	MUSASHI –% pacjentów
Zapalenie jamy ustnej	11,3
Wyprysk (egzema)	11,3
Podwyższony poziom gamma-GT	10,7
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	10,7
Obniżony poziom białych krwinek	10,7

W długim okresie obserwacji (108 tygodni) najczęściej raportowano zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemia oraz rumień w miejscu iniekcji.

3.4.4. Parametry laboratoryjne

W tabeli poniżej przedstawiono nieprawidłowości laboratoryjne zarejestrowane podczas leczenia.

Tabela 32 Parametry laboratoryjne (MUSASHI)

Parametr	MUSASHI n/N	MUSASHI – open-label extension n/N	
Stężenie cholesterolu z wartości początkowej <200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	200 do < 240	65/136	102/346
	≥ 240	32/136	32/346
Stężenie cholesterolu HDL z wartości początkowej <40 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	40 do <60	18/29	26/346
	≥60	0/29	5/346
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej <100 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	100 do < 130	51/93	75/346
	130 do < 160	24/93	13/346
	160 do < 190	1/93	3/346
Stężenie ALAT z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień I	35/164	91/346
	Stopień II	4/164	12/346
	Stopień III	1/164	3/346
Stężenie ASPAT z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień I	21/168	73/346
	Stopień II	1/168	7/346
	Stopień III	1/168	1/346
Stężenie bilirubiny całkowitej z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień I	21/173	55/346
	Stopień II	3/173	13/346
	Stopień III	0/173	0/346
Stężenie neutrofilii z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień I	19/170	51/346
	Stopień II	16/170	67/346
	Stopień III	5/170	18/346

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

3.4.4.1. Bezpieczeństwo stosowania TOC s.c. vs TOC i.v.

Ze względu na fakt, iż grupę kontrolną dla TOC s.c. w badaniu *MUSASHI* stanowi TOC i.v. zdecydowano o przedstawieniu danych dotyczących kluczowych parametrów bezpieczeństwa obu interwencji podczas 24 tyg. leczenia. Należy zaznaczyć, iż dawkowanie TOC s.c. w niniejszym badaniu nie było zgodne z ChPL dla tocilizumabu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki kluczowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa po 24 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (*MUSASHI*)

Punkty końcowe	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)*	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie					
Utrata pacjentów z powodu AE	TOC s.c.	173	3 (1,73)*	0,33 (0,09; 1,21)	Wysoka
	TOC i.v.	173	9 (5,20)*		
Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności	TOC s.c.	173	3 (1,73)*	3,0 (0,32; 28,56)	Wysoka
	TOC i.v.	173	1 (0,58)*		
Poważne zdarzenia niepożądane	TOC s.c.	173	13 (7,5)	1,30 (0,59; 2,86)	Wysoka
	TOC i.v.	173	10 (5,8)		
Poważne zakażenia i zarażenia pasożytnicze	TOC s.c.	173	2 (1,2)	0,40 (0,08; 2,03)	Wysoka
	TOC i.v.	173	5 (2,90)		
Reakcje w miejscu iniekcji (ISR)	TOC s.c.	173	21 (12,1)	2,33 (1,10; 4,95)**	Wysoka
	TOC i.v.	173	9 (5,2)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; NNH = 15 (95% CI: 8;96)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia, jak również poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych TOC i.v. częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC i.v.

Autorzy badania *MUSASHI* podkreślają, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym oraz nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia.

3.5. Dane pochodzące z niepublikowanych badań randomizowanych nieuwzględnionych w analizie głównej

W wyniku aktualizacji wyszukiwania badań klinicznych w bazie *clinicaltrials.gov* odnaleziono jedno nieopublikowane badanie kliniczne *NCT 017772316* [22], oceniające efektywność kliniczną TOC s.c. podczas długiego, 29-miesięcznego okresu terapii. Do badania zakwalifikowano 47 pacjentów, uczestniczących uprzednio w badaniach *SUMMACTA* oraz *BREVACTA*.

Ze względu na stosowaną interwencję oraz długość okresu leczenia zdecydowano o włączeniu niniejszej próby klinicznej do poszerzonej oceny bezpieczeństwa, pomimo niskiej liczby pacjentów zakwalifikowanych do badania (n=47).

Charakterystykę badania *NCT 017772316* wraz z podaniem kluczowych parametrów bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34 Charakterystyka badania *NCT 017772316*

Badanie	<i>NCT 017772316 (IV C)</i>
Rodzaj badania	<u>Rodzaj badania:</u> Interwencyjne <u>Podtyp badania:</u> IV C <u>Randomizacja:</u> nie dotyczy <u>Zaślepienie:</u> nie dotyczy <u>Ocena w skali NICE:</u> 5/8 punktów
Okres obserwacji	Okolo 29 miesięcy
Interwencja	TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co tydzień lub co 2 tygodnie
Populacja	<u>Faza <i>double blind</i>:</u> N=47 Dorośli pacjenci z RZS o nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego.
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa	<u>Poważne zdarzenia niepożądane:</u> 3/47 (6,38%); <u>Zdarzenia niepożądane (inne niż poważne):</u> 39/47 (82,98%); <u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</u> 3/47 (6,38%); <u>Zakażenia górnych dróg oddechowych:</u> 13/47 (27,66%).

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.

4. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń analizy efektywności klinicznej należy, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego ramach w APD).

- Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba odnalezionych dowodów naukowych. W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wyłącznie 1 badanie randomizowane spełniające kryteria włączenia do analizy głównej *SUMMACTA*. Jednak należy zaznaczyć, iż badanie cechuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną gdyż zostało przeprowadzone na dużej próbie (N=1265). Ponadto, w ramach aktualizacji przeglądu odnaleziono publikację *Burmester 2016 [14]*, stanowiącą *extension* do badania *Burmester 2014 [13]*. Okres obserwacji w próbie klinicznej *Burmester 2016 [14]*, wynosi 97 tygodni.
- Dane dotyczące częstości występowania remisji choroby wg wskaźnika DAS 28, w subpopulacji pacjentów w zależności od masy ciała (< 60 kg, 60-100 kg i >100 kg) podczas 97 tygodni leczenia zostały odczytane z wykresu.
- Ze względu na sposób przedstawienia danych dla punktów końcowych takich jak OB oraz stężenie CRP nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.

5. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było porównanie efektywności klinicznej 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 z tocilizumabem podawanym w postaci infuzji dożylniej.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [5], wytycznych AOTMiT [3] 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 [4].

Wyszukiwanie

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, jak również badań analizujących TOC s.c. w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań obserwacyjnych IV fazy.

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

Uzasadnienie wyboru komparatora

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 i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [23].

Wiarygodność zewnętrzna

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku oraz wskazaniem zawartym w obowiązującym obecnie, jak również proponowanym programie lekowym – „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)” [23, 24].

Populację docelową zgodnie z aktualnym oraz wnioskowanym opisem programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06, M08)” stanowią:

1) pacjenci z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs) w dawkach wskazanych w obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym (w tym niepowodzenie terapii optymalnymi dawkami metotreksatu – także w postaci do podania podskórnej - przez okres co najmniej 2 miesięcy):

a) z ciężką postacią choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1 miesiąca. Ciężką postacią choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:

– wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo

– wartość DAS – większa niż 3,7, albo

– wartość SDAI – większa niż 26 lub

b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj:

– z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), lub

– z RZS powikłanym krieglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń.

2) niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, u których:

- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub

- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL.

- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS),

3) niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych rytuksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki tocilizumabu.

Analizowaną w przeglądzie populację, w oparciu o wyniki wiarygodnego, randomizowanego badania rejestracyjnego dla tocilizumabu s.c. (SUMMACTA), stanowią dorośli pacjenci z czynnym RZS o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (iTNF). Kryterium wyłączenia pacjentów z badania SUMMACTA stanowi stosowana uprzednio terapia rytuksymabem. W związku z powyższym, docelowa populacja pacjentów, w której miałby być stosowany tocilizumab s.c. zawiera się w populacji pacjentów zdefiniowanej w obowiązującym obecnie oraz wnioskowanym programie lekowym.

Ponadto, jak wspomniano powyżej, do leczenia rytuksymabem kwalifikowani są poszczególni pacjenci, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki inhibitora TNF – alfa [23, 24].

Kryteria włączenia pacjentów do badania SUMMACTA zostały jasno określone.

W wnioskowanym programie lekowym [24] 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. 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.

Okres obserwacji w badaniu SUMMACTA wynosi 97 tygodni (24-tyg. faza *double blind* oraz 72 tyg. faza *open label*). Należy zaznaczyć, iż pomiędzy 24 i 72-tygodniem obserwacji, zastosowano tygodniowy okres bez terapii (*dose interruption*).

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 1265 pacjentów.

Wiarygodność wewnętrzna

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

Metodyka zastosowana w badaniu SUMMACTA zgodnie z kryteriami *Cochrane Collaboration* pozwala na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji (*selection bias*) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędem przeprowadzenia (*performance bias*), błędem pomiaru (*detection bias*) oraz błędem związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*). Ponadto, badanie włączone do analizy głównej charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, gdyż 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*).

Podczas wyboru punktów końcowych wzięto pod uwagę dokument EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 20 March 2015 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2*) [32]. 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 oraz ocenę stanu zapalenia.

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) [24 i 97 tygodni]. Dla głównego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20/50/70 wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT oraz PP [24 tygodnie] oraz PP [97-tygodni]. 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 oraz URPL. Ponadto, w ChPL podkreślono, iż profil bezpieczeństwa TOC s.c. jest porównywalny z TOC i.v., który został zarejestrowany w badaniach klinicznych.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badanie kliniczne jest wysoka.

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

Punkt końcowy	SUMMACTA (IIA)
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 osiągnięte 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 C_{max} w stanie stacjonarnym w grupie TOC i.v. były wyższe. W stanie stacjonarnym średnia AUC 20-24 tyg wynosiła 30 168 ug h/ml dla TOC s.c. i 41 304 ug h/ml dla TOC i.v. Wartości średnie C_{max} w 20 tygodniu wynosiło 52,7 (27,3) ng/ml dla tocilizumabu-s.c. i 233 (117) ug/ml dla tocilizumabu-i.v.</p>

6. ZAŁĄCZNIKI

6.1. Pierwotna wersja analizy klinicznej

 Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie *Pubmed* (data ostatniego wyszukiwania 08.05.2014)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
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 37. Strategia wyszukiwania w bazie *EMBASE* (data ostatniego wyszukiwania 12.05.2014)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tocilizumab'/exp	3673
2.	tocilizumab	3747
3.	monoclonal AND antibody, AND mra	53
4.	atlizumab	444

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
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 38. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (data ostatniego wyszukiwania 08.05.2014)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	reumatoid arthritis	40
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	6 851
15.	#9 AND #14	78

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data ostatniego wyszukiwania 08.05.2014)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(tocilizumab)	29
2.	(monoclonal antibody, MRA)	0
3.	(atlizumab)	0
4.	(Actemra)	1
5.	(roActemra)	2
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	29
10.	(Arthritis, Rheumatoid)	0
11.	MeSH DESCRIPTOR Arthritis, Rheumatoid	504
12.	(rheumatoid arthritis)	752
13.	(reumatoid arthritis)	0
	#10 OR #11 OR #12 OR #13	802
	#9 AND #14	27

 Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials* (data ostatniego wyszukiwania 12.05.2014)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab	22
2.	rheumatoid arthritis and tocilizumab	176

6.2. Aktualizacja strategii wyszukiwania

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie *Pubmed* (data ostatniego wyszukiwania 16.08.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search tocilizumab	1645
2.	Search "tocilizumab" [Supplementary Concept]	953
3.	Search monoclonal antibody, MRA	1645
4.	Search atlizumab	1660
5.	Search Actemra	1645
6.	Search roActemra	8
7.	Search Chugai brand of tocilizumab	0
8.	Search actemra 200	14
9.	Search r1569	6
10.	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	1666
11.	Search Arthritis, Rheumatoid	129024
12.	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	99770
13.	Search rheumatoid arthritis	129024
14.	Search reumatoid arthritis	12
15.	Search (#11 OR #12 OR #13 OR #14)	129029
16.	Search (#10 AND #15)	972
17.	Search (#10 AND #15) Filters: Publication date from 2014/05/08	345

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (data ostatniego wyszukiwania 17.08.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tocilizumab'/exp	6085
2.	tocilizumab	6212
3.	monoclonal AND antibody, AND mra	55
4.	atlizumab	443

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	actemra	385
6.	roactemra	169
7.	chugai AND brand AND of AND tocilizumab	0
8.	actemra AND 200	5
9.	r1569	9
10.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	6234
11.	'rheumatoid arthritis'/exp	173472
12.	reumatoid AND arthritis	308
13.	rheumatoid AND arthritis	188860
14.	#11 OR #12 OR #13	190773
15.	#10 AND #14	4338
16.	#10 AND #14 AND [12-5-2014]/sd	1580

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab	282
2.	monoclonal antibody, MRA	8
3.	atlizumab	6
4.	Actemra	9
5.	roActemra	7
6.	Chugai brand of tocilizumab	0
7.	actemra 200	2
8.	r1569	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	292
10.	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid]	4526

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	Arthritis, Rheumatoid	8866
12.	rheumatoid arthritis	8866
13.	reumatoid arthritis	48
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	9034
15.	#9 AND #14	229
16.	#9 and #14 Publication Year from 2014	79

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab	40
2.	monoclonal antibody, MRA	0
3.	atlizumab	0
4.	Actemra	3
5.	roActemra	5
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	40
10.	(Arthritis, Rheumatoid)	0
11.	MeSH DESCRIPTOR Arthritis, Rheumatoid	530
12.	(rheumatoid arthritis)	812
13.	(reumatoid arthritis)	0
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	870
15.	#9 AND #14	33

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials* (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)

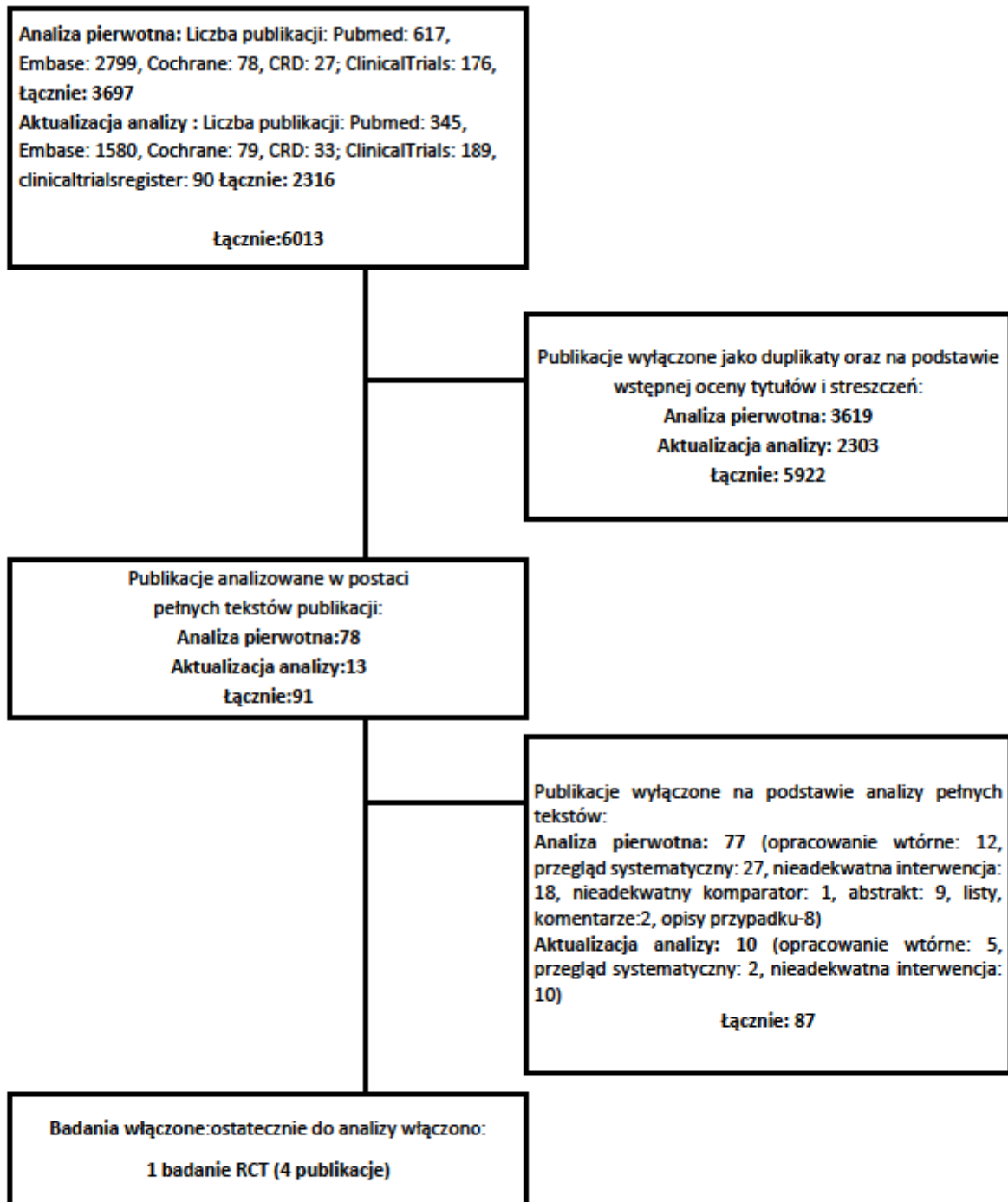
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab	253
2.	rheumatoid arthritis and tocilizumab	189

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	rheumatoid arthritis and tocilizumab	90

6.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA):



6.4. Opis skali Jadad

Tabela 47. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby 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
MAX	5

6.4.1. Ocena wiarygodności wg JADAD

Tabela 48. Ocena wiarygodności badania SUMMACTA

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 49. Ocena wiarygodności badania BREVACTA

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	4

Tabela 50. Ocena wiarygodności badania MUSASHI

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	4

6.5. Ocena wiarygodności według skali NICE

Tabela 51. Opis skali NICE

Pytanie	Odpowiedź TAK/NIE	Punktacja 1/0
Czy badanie było przeprowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
Czy dane były poprawnie analizowane?		
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
Czy opisano jasno wyniki badania?		
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyki pacjentów, innych czynników)?		
Suma punktów	Max. 8 pkt	

6.5.1. Ocena wiarygodności wg NICE

Tabela 52. Ocena wiarygodności badania NCT 017772316

Pytanie	Odpowiedź TAK/NIE	Punktacja 1/0
Czy badanie było przeprowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	1
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Nie	0
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	1
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	1
Czy dane były poprawnie analizowane?	Nie	0
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	0
Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	1
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyki pacjentów, innych czynników)?	Tak	1
Suma punktów		5/8

6.6. Skale i kwestionariusze

6.6.1. Kryteria rozpoznania RZS

Tabela 53 Kryteria rozpoznania RZS zgodne z ACR/EULAR 2010 [25,26]

A. Zajęcie stawów	
	0
• 1 duży staw*	1
• 2-10 dużych stawów	2
• 1-3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)**	3
• 4-10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	4
• >10 stawów (zajęty co najmniej jeden mały staw)***	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: śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, międzypaliczkowy staw kciuka, nadgarstkowy.

*** Nie dotyczy stawów: międzypaliczkowych dalszych, śródręczno-paliczkowego kciuka, śródstopno-paliczkowego palucha oraz stawów ze świeżym urazem, który może być przyczyną dolegliwości.

Ad B. Miana auto przeciwciał: „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).

6.6.2. Skale kliniczne do oceny aktywności RZS

Tabela 54 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [27]

Skala	Składowe	Interpretacja
DAS (<i>disease activity score</i>)	<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, 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 ≥1,2 i aktywność umiarkowana - zmiana o 0,6 i <1,2 i aktywność mała i umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 i aktywność duża i umiarkowana Brak odpowiedzi-zmiana 0 <0,6 albo o <1,2 i aktywność duża</p>
SDAI (<i>simplified disease activity index</i>)	<p>Uwzględnia te same stawy co DAS28 Wartość SDAI=liczba bolesnych stawów +liczba obrzękniętych stawów +ogólna ocena aktywności choroby przez badającego wg skali VAS (0-10cm) +ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0-10cm) +stężenie CRP (0,1-10 mg/dl)</p>	<p>Zakres możliwych wartości 0,1-86 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 Poprawa umiarkowana - zmiana o 10-21 Brak zmiany -zmiana o ≤9</p>
CDAI (<i>clinical disease activity index</i>)	<p>Identyczny jak SDAI, poza tym , że uwzględnia CRP</p>	<p>Zakres możliwych wartości 0,1-76 Ocena aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≤2,8-remisja ≤10 –aktywność mała >10 i ≤22-aktywność umiarkowana >22-aktywność duża
Kryteria remisji wg ACR/EULAR	<ul style="list-style-type: none"> Liczba bolesnych stawów≤1 Liczba obrzękniętych stawów≤1 ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS lub Likiertra (0-10)≤1 stężenie CRP (mg/dl)≤1 albo SDAI≤3,3 	<p>Do stosowania w badaniach klinicznych</p>

6.6.3. Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)

Tabela 55 Kwestionariusz HAQ [28]

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 części tego kwestionariusza tzw. Indeks Upośledzenia – HAQ <i>Disability Index</i> (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>

6.1. Formularze ekstrakcji danych

6.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analizy (inicjały): Data:

Badanie:			Wynik oceny w skali Jadad:		Podtyp AOTMiT:	
Populacja		Interwencja			Punkty końcowe	

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna

6.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

6.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analizy (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

6.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

6.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

6.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyciągowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Q/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Q/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyciągowej średnia/mediana (SD/Q/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

7. PIŚMIENNICTWO

7.1. Metodyka

[REDACTED]

3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
4. 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.
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011]. <http://handbook.cochrane.org/>
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0);
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
11. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
12. EMA Evaluation of Medicines for Human Use. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf)

7.2. Badania włączone do analizy głównej

13. 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.
14. Burmester GR, Andrea Rubbert-Roth, Alain Cantagrel, Stephen Hall, Piotr Leszczynski, Daniel Feldman, Madura J Rangaraj, Georgia Roane, Charles Ludivico, Min Bao, Lucy Rowell, Claire Davies, Eduardo F

Mysler. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis* 2016;75:68–74.

15. NCT 01194414. A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous Administration of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT011944140>).
16. NCT 01194414 (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=NCT01194414>)

7.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

17. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra®
http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/roactemra_ampulkostrzykawka.pdf [09.09.2016 r.].
18. Kivitz A, Olech E, Borofsky M et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2014;66(11):1653-1661].
19. 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>
20. 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.
21. Ogata A, Amano K, Dobashi H et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI Study. *J Rheumatol* 2015;42:799-809.).
22. NCT01772316. A Long-Term Extension Study of WA22763 and NA25220 of Subcutaneous RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772316>.

7.4. Dyskusja

23. Program lekowy: Załącznik B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08). http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/48/akt.pdf [dostęp: 29.08.2016 r.].
24. Projekt programu lekowego: „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Roche).

7.5. Inne/dodatkowe źródła

25. 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.
26. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 83–90.
27. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczeklika (red.), 2012, Medycyna Praktyczna.

28. 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.
29. Charakterystyka produktu leczniczego Actemra®-Food and Drugs Association (FDA). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125472s000lbl.pdf.
30. Data rejestracji leku FDA. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_Approval_History.
31. Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):103-14.
32. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 20 March 2015 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf [dostęp: 05.09.2016 r.].

7.6. Badania wykluczone z analizy głównej

7.6.1. Pierwotna analiza efektywności klinicznej

33. Alfreijat M, Habibi M, Bhatia P, Bhatia A. Severe hepatitis associated with tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jul;52(7):1340-1. (listy, komentarze).
34. Nakamura M, Tokura Y. Tocilizumab-induced erythroderma. *Eur J Dermatol.* 2009 May-Jun;19(3):273-4. (listy, komentarze).
35. Baccouche K, Sellam J, Guegan S, Aractingi S, Berenbaum F. Crusted Norwegian scabies, an opportunistic infection, with tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2011 Jul;78(4):402-4. (opis przypadku).
36. 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? *Clin Rheumatol.* 2013 Feb;32(2):277-80. (opis przypadku).
37. Hirao M, Nampei 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. *J. Mod Rheumatol.* 2011 Dec;21(6):673-7. (opis przypadku).
38. Ikegawa K, Hanaoka M, Ushiki A, Yamamoto H, Kubo K. A case of organizing pneumonia induced by tocilizumab. *Intern Med.* 2011;50(19):2191-3. (opis przypadku).
39. 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. *Case Rep Rheumatol.* 2012;2012:517424. (opis przypadku).
40. 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). *Intern Med.* 2009;48(15):1307-9. (opis przypadku).
41. Mahamid M, Mader R, Safadi R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. *Clin Pharmacol.* 2011;3:39-43 (opis przypadku).
42. 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. Mod A case report of a patient with rheumatoid arthritis complicated with *Mycobacterium avium* during tocilizumab treatment. *Rheumatol.* 2011 Dec;21(6):655-9. (opis przypadku).
43. 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. *Reumatol Clin.* 2013 Oct 4. pii: S1699-258X(13)00149-6. (nieadekwatna interwencja).
44. 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). *A. Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):755-9. (nieadekwatna interwencja).
 45. Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W, Bensen W, Nurmohamed MT, Krause A, Bernasconi C, Stancati A, Sibia 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. *J. Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):1950-4. (nieadekwatna interwencja).
 46. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman 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. *Lancet.* 2013 May 4;381(9877):1541-50. (nieadekwatna interwencja).
 47. Hirabayashi Y, Ishii T, Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. (nieadekwatna interwencja). *Rheumatol Int.* 2010 Jun;30(8):1041-8. (nieadekwatna interwencja).
 48. Kaneko A, Kida D, Saito K, Tsukamoto M, Sato T Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI.. *Rheumatol Int.* 2012 Nov;32(11):3631-7. (nieadekwatna interwencja).
 49. 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. *Clin Rheumatol.* 2013 Sep;32(9):1347-55. (nieadekwatna interwencja).
 50. 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. *J Rheumatol.* 2013 Nov 1. (nieadekwatna interwencja).
 51. 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. *Kojima T, Mod Rheumatol.* 2012 Jun;22(3):370-5. (nieadekwatna interwencja).
 52. Lang VR, Englbrecht 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. *Rheumatology (Oxford).* 2012 May;51(5):852-7. (nieadekwatna interwencja).
 53. Leffers HC, Ostergaard M, Glinthorg 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. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1216-22. (nieadekwatna interwencja).
 54. 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. *Mod Rheumatol.* 2013 Apr 8. (nieadekwatna interwencja).
 55. Pers YM, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet 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. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Sep 19. (nieadekwatna interwencja).

56. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol.* 2011 Apr;21(2):122-33. (nieadekwatna interwencja).
57. 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. *Ann Rheum Dis.* 2011 Dec;70(12):2148-51. (nieadekwatna interwencja).
58. L. Traki. Responsiveness of the EuroQol EQ-5D and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab. *Clin Rheumatol.*(published online: 5 April 2014 (nieadekwatna interwencja).
59. 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. *Mod Rheumatol.* 2013 Mar;23(2):245-53.
60. 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. (nieadekwatna interwencja).
61. Feldman 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). *Internal Medicine Journal* (2013) 43 SUPPL. 2 (13). (abstract konferencyjny).
62. 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). *Arthritis and Rheumatism* (2013) 64:12 (4170) (abstract konferencyjny).
63. 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. *Arthritis and Rheumatism* (2012) 64 SUPPL. 10 (S555). (abstract konferencyjny).
64. 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 RAArthritis and Rheumatism (2012) 64 SUPPL. 10 (S1075). (abstract konferencyjny).
65. 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. *Rheumatology (United Kingdom)* (2013) 52 SUPPL. 1 (i93). (abstract konferencyjny).
66. Ahadieh S. Checchio T. Tensfeldt T. French J. Krishnaswami S. Riese R. Menon S. Boy M.G. Geier J.L. Meta-analysis of malignancies, serious infections, and serious adverse events with tofacitinib or biologic treatment in rheumatoid arthritis clinical trials *Arthritis and Rheumatism* (2012) 64 SUPPL. 10 (S726). (abstract konferencyjny).
67. 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 *Arthritis and Rheumatism* (2012) 64 SUPPL. 10 (S201). (abstract konferencyjny).
68. 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). (abstract konferencyjny).
69. Leffers H.C, Ostergaard M, Glinborg B, Krogh N.S, Tarp U, Lorenzen T, Hansen A, Hansen M.S, Dreyer L, Jakobsen M.S, Hetland 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). (abstract konferencyjny).
70. 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).
71. 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).
72. Cem Gabay, Paul Hasler. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13950. (opracowanie wtórne).
73. Anjali Shetty. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Design, Development and Therapy* 2014;8 349–364. (opracowanie wtórne).
74. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Dec; 51 Suppl 6:vi37-43. (opracowanie wtórne).
75. 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).
76. 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).
77. 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, Schaeffer 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).
78. 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).
79. Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics.* 2008 Mar;2(1):75-82. (opracowanie wtórne).
80. 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).
81. 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).
82. 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).
83. 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).
84. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MAJ.. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):10-20. (przegląd systematyczny).
85. 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).
86. 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.. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):583-9. (przegląd systematyczny).
87. 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. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1303-8. (przegląd systematyczny).
 88. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141. (przegląd systematyczny).
 89. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary review of 2 new biologic agents: tocilizumab for rheumatoid arthritis and ustekinumab for plaque psoriasis. *J Manag Care Pharm.* 2010 Jul-Aug;16(6):402-16. (przegląd systematyczny).
 90. 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. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb;70(2):266-71. (przegląd systematyczny).
 91. 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. *Arch. Pharm. Res.* (2014) 37:662–670. (przegląd systematyczny).
 92. Geraldine Navarro, Sara Taroumian. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and Selected clinical conundrums. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 43(2014)458–469. (przegląd systematyczny).
 93. 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. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529–535. (przegląd systematyczny).
 94. 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. *Ann Rheum Dis* 2014;73:516–528. (przegląd systematyczny).
 95. 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. *Bone Spine.* 2013 Jul;80(4):386-92. (przegląd systematyczny).
 96. Orme ME, Macgilchrist 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. *Biologics.* 2012;6:429-64. (przegląd systematyczny).
 97. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther.* 2012 Apr;34(4):788-802.e3. (przegląd systematyczny).
 98. 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 *Annals of the Rheumatic Diseases* (2010) 69:6 (976-986). (przegląd systematyczny).
 99. 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. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Jan;66 (1):49-59. (przegląd systematyczny).
 100. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Aug;43(1):9-17. (przegląd systematyczny).

101. 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. *JAMA*. 2012 Sep 5;308(9):898-908. (przegląd systematyczny).
102. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, Joubert JM, Sibia J, Combe B. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):835-45. (przegląd systematyczny).
103. 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? *Biologics*. 2012;6:155-61. (przegląd systematyczny).
104. 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. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R204. (przegląd systematyczny).
105. 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. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Jun;37(3):301-7. (przegląd systematyczny).
106. 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. (przegląd systematyczny).
107. 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. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):552-62. (przegląd systematyczny).
108. 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>. (przegląd systematyczny).
109. Ohta S, Tsuru T, Terao K, Mogi S, Suzaki 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 arthritis with an inadequate response to synthetic DMARDs (MATSURI study). *J Clin Pharmacol*. 2013 Sep 30. (nieadekwatny komparator).

7.6.2. Aktualizacja analiza efektywności klinicznej

110. Kivitz A, Olech E, Borofsky M et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2014;66(11):1653-1661]. (nieadekwatna interwencja).
111. Ogata A, Amano K, Dobashi H et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI Study. *J Rheumatol* 2015;42:799-809. (nieadekwatna interwencja).
112. NCT01772316. A Long-Term Extension Study of WA22763 and NA25220 of Subcutaneous RoActemra/Actemra (Tocilizumab) in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772316> (nieadekwatna interwencja).
113. McLaughlin M, Ostor A: Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:429-437 (opracowanie wtórne).
114. Buckley F, Best JH, Dejonckheere F, Finckh A, Huizinga T, Jansen JP: Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with

- an inadequate response to traditional DMARDs-a network meta-analysis. *Value Health* 2014;17:A41-A42. (przegląd systematyczny).
115. Nakashima Y, Kondo M, Miyahara H, Iwamoto Y: Drug delivery options to increase patient adherence and satisfaction in the management of rheumatoid arthritis -- focus on subcutaneous tocilizumab. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:913-919. (opracowanie wtórne).
116. Besada E: Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1051-1059. (opracowanie wtórne).
117. Ogata A, Morita T, Yoshida Y, Tanaka T: Subcutaneous formulation of tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Deliv* 2015;6:283-295 (opracowanie wtórne).
118. Migliore A, Bizzi E, Egan CG, Bernardi M, Petrella L: Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: A Bayesian mixed-treatment comparison analysis. *Ther Clin Risk Manage* 2015;11:1325-1335. (przegląd systematyczny).
119. Mitchell E, Jones G: Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:103-114. (opracowanie wtórne).

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	15
Tabela 2. Charakterystyka badania <i>SUMMACTA</i> [13, 14].....	21
Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania <i>SUMMACTA</i> [13, 14].....	23
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>SUMMACTA</i> [13, 14]	24
Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>SUMMACTA</i> [13, 14]	25
Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu <i>SUMMACTA</i>	26
Tabela 7. Wyniki skuteczności klinicznej –ACR20/50/70 po 24 tyg i 97 tygodniach leczenia. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	27
Tabela 8. Wyniki skuteczności klinicznej - remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 (<2,6) po 24 oraz 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	30
Tabela 9. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik remisji choroby wg DAS 28 w zależności od wagi ciała pacjentów po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>)	31
Tabela 10. Wyniki skuteczności klinicznej –wskaźnik remisji choroby wg CDAI, SDAI, kryteria Booleana po 24. oraz 97 tyg. leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	32
Tabela 11. Wyniki skuteczności klinicznej – ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. v s TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	33
Tabela 12. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik zapalenia (CRP i OB) po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	34
Tabela 13. Wyniki bezpieczeństwa – zgony po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	35
Tabela 14. Wyniki bezpieczeństwa–utrata pacjentów z badania po 24 i 72 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	36
Tabela 15. Wyniki bezpieczeństwa–poważne zdarzenia niepożądane po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	37
Tabela 16. Wyniki bezpieczeństwa – nowotwory po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	38
Tabela 17. Wyniki bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	39
Tabela 18. Wyniki bezpieczeństwa – zakażenia po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	40
Tabela 19. Wyniki bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	41
Tabela 20. Wyniki bezpieczeństwa–poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	42
Tabela 21. Wyniki bezpieczeństwa–parametry laboratoryjne po 24 i 97 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	44
Tabela 22. Wyniki bezpieczeństwa – immunogenność po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (<i>SUMMACTA</i>).....	47
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane występujące u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą [17]	48
Tabela 24. Wybrane zdarzenia niepożądane u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab s.c. zgodnie z CHPL [17].....	50
Tabela 25. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w związku z stosowaniem tocilizumabu (zgodnie z CHPL) [17].....	51
Tabela 26 Charakterystyka badań (<i>BREVACTA</i> , <i>MUSASHI</i>).....	54
Tabela 27. Zgony, utrata z badania (<i>BREVACTA</i> , <i>MUSASHI</i>).....	55
Tabela 28 Poważne zdarzenia niepożądane (<i>BREVACTA</i> , <i>MUSASHI</i>).....	56
Tabela 29 Zdarzenia niepożądane (<i>BREVACTA</i>).....	57

Tabela 30 Zdarzenia niepożądane (MUSASHI)	57
Tabela 31 Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia podczas 108 tyg. leczenia (MUSASHI)	58
Tabela 32 Parametry laboratoryjne (MUSASHI)	59
Tabela 33. Wyniki kluczowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa po 24 tygodniach leczenia: TOC s.c. vs TOC i.v. (MUSASHI)	60
Tabela 34 Charakterystyka badania NCT 017772316	61
Tabela 35. Wyniki skuteczności klinicznej –punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	65
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 08.05.2014)	67
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 12.05.2014)	67
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 08.05.2014)	68
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data ostatniego wyszukiwania 08.05.2014)	69
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials (data ostatniego wyszukiwania 12.05.2014)	69
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 16.08.2016)	70
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania 17.08.2016)	70
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)	71
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)	72
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)	73
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrialsregister.eu (data ostatniego wyszukiwania 18.08.2016)	73
Tabela 47. Opis skali Jadad	75
Tabela 48. Ocena wiarygodności badania SUMMACTA	75
Tabela 49. Ocena wiarygodności badania BREVACTA	76
Tabela 50. Ocena wiarygodności badania MUSASHI	76
Tabela 51. Opis skali NICE	77
Tabela 52. Ocena wiarygodności badania NCT 017772316	77
Tabela 53 Kryteria rozpoznania RZS zgodne z ACR/EULAR 2010 [25,26]	78
Tabela 54 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [27]	79
Tabela 55 Kwestionariusz HAQ [28]	80

9. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA):	74
--	----