

INAR

INSTYTUT ARCANA

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu
olbrzymiokomórkowego zapalenia
tętnic (GCA)
– analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, listopad 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	7
1. Metodyka	12
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3. Analiza efektywności klinicznej tocilizumabu (Roactemra®) w postaci podskórnej w leczeniu Dorosłych ≥50 r.ż. z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).....	26
3.1. Ogólna charakterystyka badania GiACTA	26
3.2. Skuteczność kliniczna	27
3.3. Bezpieczeństwo	33
4. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....	40
4.1. Serie przypadków	40
5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	45
5.1. Cel.....	45
5.2. Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [28]	45
5.3. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URLP	50
5.3.1. FDA 50	
5.3.2. EMA 51	
5.3.3. URPLW MiPB	51
5.3.4. WHO-UMC	51
5.4. Dane pochodzące z opublikowanych badań RCT nieuwzględnionych w analizie głównej.....	51
5.4.1. Ocena bezpieczeństwa – Villiger 2016.....	52
5.5. Dane pochodzące z badań serii przypadków.....	54
6. Ograniczenia	57
7. Dyskusja	58
8. Wnioski.....	61
8.1. Wnioski z analizy głównej.....	61
8.2. Wnioski z dodatkowej analizy efektywności praktycznej.....	62
8.3. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa	63
9. Załączniki	65
9.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznych	65
9.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	70
9.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu.....	71
9.4. Charakterystyka badań RCT uwzględnionych w dodatkowej analizie.....	76
9.5. Charakterystyki badań serii przypadków	80
9.6. Ocena wiarygodności dowodów naukowych włączonych do przeglądu.....	84
9.6.1. Opis skali arkuszy wykorzystanych do oceny jakości badań/przeglądów systematycznych	84
9.6.2. Ocena wiarygodności badań/przeglądów systematycznych	87

9.7.	Wyniki analizy efektywności klinicznej tocilizumabu w leczeniu dorosłych z GCA dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_26 - GiACTA	90
9.8.	Formularze ekstrakcji danych.....	98
9.8.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	98
9.8.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	99
9.8.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	100
9.8.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	100
9.8.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	101
9.8.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	101
10.	Piśmiennictwo	102
10.1.	Metodyka	102
10.2.	Badania włączone do analizy głównej.....	102
10.3.	Przeglądy systematyczne.....	102
10.4.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....	103
10.5.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa.....	103
10.6.	Badania wyłączone z analizy głównej i dodatkowej	103
11.	Spis tabel	108
12.	Spis Wykresów.....	109

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy analizy efektywności klinicznej– Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
██████████	Strategia wyszukiwania, selekcja badań do analizy, ekstrakcja danych, analiza wyników, synteza jakościowa i ilościowa wyników, dyskusja i ograniczenia, ocena wiarygodności badań, dyskusja wyników, wnioski, dodatkowa ocena efektywności praktycznej i bezpieczeństwa, streszczenie
██████████	Strategia wyszukiwania, selekcja badań do analizy
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynacja prac
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynacja prac
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: 15 listopad 2017 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk 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

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
AEs	<i>Adverse events</i>	Działania niepożądane
ALAT	<i>Alanine transferase</i>	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	-	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	<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
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
ESR	<i>erythrocyte sedimentation rate</i>	Wskaźnik opadania erytrocytów
ETN	-	etanercept
EULAR	<i>The European League Against Rheumatism</i>	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	-
GCA	<i>Giant cell arteritis</i>	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
GGN	-	Górna granica normy
GKS	<i>Glucocorticoids</i>	Glikokortykosteroidy
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	-
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>	Lipoproteiny wysokiej gęstości
IFX	-	infliksymab
IS	<i>Significant</i>	Istotny statystycznie
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	-
i.v.	<i>Intravenous</i>	Dożylnie
LVV	<i>Large vessel vasculitis</i>	Układowe zapalenie naczyń dużych
mg	-	Miligram
MR	-	Rezonans magnetyczny
MTX	<i>Metotrexate</i>	Metotreksat
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
PET	<i>Positron emission tomography</i>	Pozytonowa tomografia emisyjna
PGA	<i>. Patient's Global Assessment</i>	Ocena globalna przez pacjenta
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL	-	Placebo
PMR	-	Polimialgia reumatyczna
POAD	Peripheral occlusive arterial disease	Zarostowa choroba tętnic obwodowych
PRE		Prednizon
RCT	<i>randomized controlled trial</i>	Badanie randomizowane z grupą kontrolną
RZS	-	Reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	<i>Subcutaneous</i>	Podanie podskórne
TA	<i>Takayasu's arteritis</i>	Choroba Takayasu
TAB	<i>Temporal artery biopsy</i>	biopsja tętnicy skroniowej
TCZ	-	tocilizumab
TK	-	Tomografia komputerowa
TNF	<i>Tumour necrosis factor</i>	-
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	-	Ultrasonografia
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest analiza efektywności klinicznej tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej w dawce 162 mg/tydzień początkowo wraz z terapią glikokortykosteroidami (GKS) a następnie w monoterapii u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), w porównaniu z GKS podawanymi doustnie w dawce zredukowanej zgodnie z praktyką kliniczną.

Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie badań zostało przeprowadzone w bazach medycznych: MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library oraz CRD do dnia 15.11.2017 r.. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych *clinicaltrial.gov.* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, doniesienia bibliograficznie zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych oraz strony organizacji: 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 przedstawienia dodatkowej analizy efektywności praktycznej włączone zostały badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej, z uwagi na: szerszą populację, inną drogę podania tocilizumabu, stosowanie prednizolonu opcjonalnie do prednizonu oraz typ badania. Dodatkowo w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL, FDA i WHO-UMC, a także wyniki badań RCT i serii przypadków oceniających tocilizumab podawany dożylnie w GCA w długim okresie obserwacji.

Ocenę wiarygodności dostępnych danych wykonano za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* oraz skalę JADAD, natomiast ocena wiarygodności pozostałych badań uwzględnionych w analizach dodatkowych została przeprowadzona przy użyciu narzędzia NICE do oceny badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej). Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). W ramach przeglądu systematycznego ilościowa synteza wyników 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 opisanymi w metodyce analizy statystycznej wyników.

Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia do analizy głównej - *GiACTA*, którego wyniki przedstawiono w publikacji *Stone 2017* [13].

W wieloośrodkowym badaniu III fazy *GiACTA* porównano m.in. efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. (TCZ s.c.) podawanego w schemacie: 162 mg/tydzień w połączeniu z prednizonem w dawce zredukowanej w 26-tygodniowym okresie, z placebo podawanym z prednizonem w dawce zredukowanej w 26-tygodniowym okresie (PL+GKS_26) oraz z placebo podawanym z prednizonem w dawce zredukowanej w 52-tygodniowym okresie czasu (PL+GKS_52) w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 50 lat) z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w okresie 52 tygodni. Schemat redukcji dawki GKS stosowany w praktyce klinicznej jest zbliżony do okresu 52 tygodni, zatem w analizie porównywano się z odpowiednim ramieniem terapeutycznym – PL+GKS_52. Wyniki dotyczące porównania analizowanej interwencji z GKS z redukcją dawki w 26-tygodniowym okresie, który jest stosowany w praktyce klinicznej z uwagi na zbyt szybkie tempo redukcji, zestawiono w ramach uzupełnienia w załączniku.

Badanie GiACTA jest największym jak do tej pory badaniem randomizowanym oceniającym leczenie u pacjentów z GCA, które jest chorobą rzadką. Randomizację przeprowadzono metodą IVRS, zapewniając ukrycie kodu randomizacji, z zastosowaniem stratyfikacji względem zastosowanej dawki wyjściowej prednizonu (≤ 30 mg/d vs > 30 mg/d). W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie i podwójne maskowanie, więc zarówno pacjenci, jak i cały personel medyczny i oceniający wyniki byli zaślepieni względem leczenia oraz dawek stosowanych leków. Po okresie zaślepienia badanie przedłużono w schemacie otwartym (*open-label GiACTA extension*) mającym trwać 104 tygodnie (w trakcie realizacji). Omawiane badanie jest badaniem wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego w ocenie wg *Cochrane Collaboration*).

Wyniki analizy głównej

Do badania GiACTA włączano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat z nową aktywną postacią GCA zdiagnozowaną w ciągu 6 tygodni przed włączeniem (obecność objawów czaszkowych (GCA lub PMR) oraz zwiększone stężenia reaktantów ostrej fazy w surowicy (OB lub CRP) i/lub dodatni wynik biopsji (TAB) w ciągu ostatnich 6 tygodni), jak i pacjentów z nawrotem/zaostreniem choroby. Charakterystyki pacjentów w ocenianych grupach terapeutycznych były zbliżone zarówno pod względem cech demograficznych jak i klinicznych.

Wszystkie oceniane punkty końcowe, poza jakością życia, przeciwciałami przeciw TCZ i parametrami laboratoryjnymi analizowano z zachowaniem populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli w populacji wszystkich pacjentów losowo przypisanych do ramion terapeutycznych w 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Skuteczność kliniczna:

Częstość uzyskania trwałej remisji, definiowanej jako remisji uzyskanej w okresie 12 tygodni od wizyty wejściowej i utrzymującej się w 52 tygodniu badania, była znacząco większa w grupie leczonych tocilizumabem (56%) zarówno w porównaniu do grupy PL+GKS_26 (14%), jak i grupy PL+GKS_52 (18%). Obliczone ilorazy szans dla tego istotnego klinicznie punktu końcowego wyniosły odpowiednio: 7,82 (95% CI: 3,21; 19,06) oraz 5,94 (95% CI: 2,61; 13,50) i oznaczają ponad siedmio- i ponad pięć-krotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania trwałej remisji u pacjentów leczonych tocilizumabem. Oszacowano, że liczba pacjentów, których należy poddać terapii TCZ+GKS, zamiast GKS by uzyskać jeden dodatkowy przypadek trwałej remisji wynosi 3 dla obu porównań. Nieskorygowane różnice punktów procentowych dla trwałej remisji między grupami wyniosły odpowiednio 42 (99,5% CI: 18; 66) oraz 38 (99,5% CI: 18; 59), i wskazywały na istotną klinicznie i statystycznie korzyść tocilizumabu podawanym początkowo z GKS względem komparatora ($p < 0,001$), nawet po rozszerzeniu kryterium definicji trwałej remisji w analizie wrażliwości.

Mediana całkowitej skumulowanej dawki prednizonu w grupie leczonej tocilizumabem podawanym podskórnie była dwa razy niższa i wynosiła 1862 mg w porównaniu do 3818 mg w grupie komparatora. Wartość p obliczona przy użyciu testu van Elteren, który stratyfikowano względem początkowej (wyjściowej) dawki prednizonu (≤ 30 mg/d vs > 30 mg/d) wskazuje na istotność statystyczną wyniku na korzyść grupy TCZ+GKS ($p < 0,001$).

Szansa zastosowania terapii ratunkowej prednizonem w grupie eksperymentalnej (TCZ+GKS) stanowi 25% tej szansy w grupie kontrolnej (PL+GKS_52). Zatem lecząc dodatkowo 4 pacjentów tocilizumabem + GKS zredukowanym w 26-tygodniowym okresie zamiast prednizonem w dawkach zredukowanych w 52-tygodniowym okresie, można będzie uniknąć jednego dodatkowego zastosowania terapii ratunkowej prednizonem.

W ocenie czasu do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu uzyskano również istotne statystycznie wyniki (HR= 0,39 (99% CI: 0,18; 0,82)) potwierdzające przewagę terapii TCZ z początkowo stosowanym prednizonem nad monoterapią prednizonem w malejących dawkach (w okresie 52 tygodni). Zatem **ryzyko wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu jest znacznie niższe ($p = 0,0001$) w grupie ocenianej interwencji (TCZ+GKS) i stanowi 39% tego ryzyka w grupie komparatora (PL+GKS_52).**

Istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji uzyskano również w ocenie jakości życia dla komponenty fizycznej wg SF-36, dla której różnica zmian LSM punktów wyniosła 5,59 (99% CI: 0,86; 10,32). Dla komponenty psychicznej liczbowo różnica zmian LSM punktów jest również na korzyść grupy leczonej TCZ. W ocenie globalnej aktywności choroby przez pacjenta na skali VAS w grupie leczonej TCZ+GKS zmiana liczby punktów wskazuje na mniejszą aktywność GCA w porównaniu do grupy PL+GKS_52 (brak znamienności statystycznej).

Na podstawie wyników parametrów OB i CRP widoczne jest znaczne obniżenie poziomu OB z 19 mm/h do 3 mm/h i CRP z 3,67 mg/l na 0,3 mg/l w grupie leczonych tocilizumabem w porównaniu do nieco zwiększonego wskaźnika opadania erytrocytów z 20 mm/h do 24 mm/h oraz u do prawie dwukrotnego wzrostu CRP z 3,56 mg/l na 8,12 mg/l w grupie

komparatora. Zmiany te są dowodem na korzystne działanie tocilizumabu na odpowiedź reaktantów ostrej fazy procesu zapalnego.

Bezpieczeństwo:

W ocenie bezpieczeństwa terapii tocilizumabem podawanym podskórnie początkowo z GKS w zredukowanych dawkach w porównaniu do placebo podawanego z GKS **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia ocenianych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem istotnie mniejszego ryzyka wystąpienia zapań** (OR=0,07 (95% CI: 0,01; 0,98) **w grupie ocenianej interwencji (TCZ+GKS) w 52 tygodniowym okresie obserwacji.** Nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania. A najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były infekcje (ciężkie infekcje wystąpiły u 7% pacjentów leczonych TCZ i u 12% pacjentów w grupie komparatora). W czasie badania nie raportowano wystąpienia perforacji układu pokarmowego, zawału serca, zaburzeń demielinizacyjnych czy anafilaksji. U 4% pacjentów w grupie TCZ+GKS wystąpiła neutropenia stopnia 3 oraz u 2% pacjentów w każdej z ocenianych grup wystąpił wzrost poziomu ALAT również stopnia 3. Numerycznie wyższe ryzyko występowania ciężkich AEs w grupie PL+GKS_52 może być efektem działania GKS, zważywszy, iż skumulowana dawka prednizonu w grupie placebo była w przybliżeniu dwa razy wyższa (3818 mg) niż w grupie TCZ+GKS (1862 mg). Zatem terapia tocilizumabem, która pozwala na szybsze i bezpieczne odstawienie GKS, w efekcie prowadzi do redukcji częstości występowania ciężkich AEs. **Podsumowując, tocilizumab podawany podskórnie w dawce 162 mg początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, w porównaniu do glikokortykosteroidu podawanego w dawce stopniowo zredukowanej, z uwagi na niższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w rocznym okresie obserwacji.**

Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

Tocilizumab w podaniu podskórnym w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic został zarejestrowany w Europie we wrześniu bieżącego roku, więc jest od niedawna stosowany w praktyce klinicznej, co wiąże się z jeszcze ograniczoną dostępnością do badań IV fazy oceniających jego skuteczność i bezpieczeństwo. W ramach efektywności praktycznej autorzy niniejszego przeglądu przedstawili dostępne dane dotyczące skuteczności terapii tocilizumabem głównie podawanym dożylnie (8 mg/kg/4 tyg) oceniane w rozszerzonej populacji pacjentów z GCA, TA lub ogólnie z zapaleniem tętnic na podstawie serii przypadków: *Seitz 2011* [20], *Unizony 2012* [21], *Loricera 2014a* [22], *Loricera 2014b* [23], *Evans 2016* [24], *Regent 2016* [25], *Vinicki 2017* [26]. Wyniki skuteczności praktycznej tocilizumabu analizowano w przypadku dostępnych danych dla populacji z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Łącznie analiza obejmuje 79 różnych pacjentów z GCA leczonych tocilizumabem i.v. (8 mg/kg/4 tyg.), w tym u 1 pacjenta również TCZ s.c. 162 mg/2 tyg.

Tocilizumab i.v. jest lekiem skutecznym w terapii pacjentów z GCA, co wykazano w analizowanych seriach przypadków poprzez uzyskanie i utrzymanie remisji u wszystkich (*Seitz 2011*, *Unizony 2012*, *Vinicki 2017*) lub u większości (*Loricera 2014b* – 77%) pacjentów z GCA. Ponadto u wszystkich pacjentów zredukowano dawki GKS, które stosowano na wyjściu do znacząco niższych, a nawet u niektórych pacjentów całkowicie odstawiono prednizon w czasie leczenia tocilizumabem. U większości pacjentów zredukowano również wszelkie objawy choroby tj. PMR, astenię, czy bóle głowy i chromianie kończyn czy żuchwy. Analizując parametry OB i CRP, których podwyższone poziomy odzwierciedlają stan zapalny, u wszystkich pacjentów leczonych TCZ i.v. obserwowano zmniejszenie tych poziomów albo do wartości prawidłowych albo do zbliżonych do prawidłowych..

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że tocilizumab podawany w postaci podskórnej co tydzień w dawce 162 mg jest lekiem o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego RoActemra® do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT. A najcięższe działania niepożądane obejmowały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości. Należy zauważyć, że dane te pochodziły z badań w populacjach RZS (N=4009) i GCA (N=149). Bezpieczeństwo podskórnie podawanego tocilizumabu u chorych na GCA oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z GCA. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjento-lat w populacji leczonej produktem RoActemra® wyniósł 138,5 pacjento-lat w 12-miesięcznej fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślełą próbą. Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach przyjmujących produkt RoActemra® był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu RoActemra®.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA, URPLWMIpB i WHO-UMC nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania produktu RoActemra® w leczeniu pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Starsze dokumenty odnalezione na stronie FDA dla tocilizumabu podawanego dożylnie oraz podskórnie w innych niż analizowane wskazaniach donoszą o zagrożeniach związanych z zastosowaniem leku Actemra®, które pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu RoActemra®. Z kolei na stronie URPLWMIpB zamieszczono komunikat bezpieczeństwa z dnia 2 grudnia 2010 roku dotyczący wystąpienia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem pacjenta z rozpoznaniem RZS po leczeniu tocilizumabem (RoActemra®) podawanego we wlewie dożylnym (inne wskazanie).

Na podstawie włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badania randomizowanego Villiger 2016 autorzy odnotowali następujące najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania tocilizumabu w postaci dożylny w dawce 8 mg/kg/4 tyg.+GKS w porównaniu z PL+GKS: zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (15% vs 10%) oraz występujące u 5% pacjentów: choroby skóry (5% vs 0%), infekcje (5% vs 0%), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (5% vs 20%) oraz hiperglikemia i miopatia związana ze stosowaniem GKS (5% vs 20%). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami TCZ+GKS vs PL+GKS w występowaniu AEs i ciężkich AEs. Warto zwrócić uwagę, że znacząco więcej pacjentów przerwało terapię w grupie komparatora (50%) niż w grupie TCZ+GKS (10%). Zatem lecząc 3 pacjentów tocilizumabem dożylnie wraz z GKS w malejących dawkach zamiast PL+GKS w okresie 52 tygodni można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania leczenia ogółem.

Analizując profil bezpieczeństwa tocilizumabu (i.v.) w populacji GCA na podstawie serii przypadków włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że lek ten posiada bardzo dobry profil bezpieczeństwa, a najczęściej występujące AEs obejmowały neutropenię, leukopenię, łagodne zapalenie błony śluzowej oraz infekcje, co jest zgodne z profilem bezpieczeństwa prezentowanym w ChPL.

Podsumowując informacje zebrane w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, uwzględniając zarówno wyniki na podstawie badań dotyczących tocilizumabu podawanego w postaci dożylny, jak i dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra® (postać dożylna i podskórna) oraz publikowane przez urzędy nadzoru i monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych, można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa tocilizumabu stosowanego w terapii pacjentów z GCA jest dobry i akceptowalny. Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego RoActemra® zalicza się: zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemię oraz leukopenię, neutropenię, zaburzenia żołądka i jelit, a także infekcje, natomiast do najcięższych: zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości.

Wnioski

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (choroba Hortona), jest układowym zapaleniem aorty i jej głównych gałęzi, zwłaszcza zewnątrzczaszkowych gałęzi tętnicy szyjnej. GCA jest przewlekłą chorobą diagnozowaną u pacjentów w wieku ≥ 50 r.ż., przy czym 2-3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. W Europie GCA występuje średnio z częstością 12/100 000 osób w wieku powyżej 50 lat, zatem jest chorobą rzadką. Charakterystycznym objawem GCA jest ból głowy, uniemożliwiający codzienne funkcjonowanie chorego. Jednym z poważnych powikłań GCA jest też utrata wzroku, która dotyka 15- 20% chorych i często jest nieodwracalna.

Standarem leczenia pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic na całym świecie jest terapia glikokortykosteroidami, które w wysokich dawkach są powszechnie stosowaną opcją, jednak jak wskazują na to badania (tj. Proven 2003, Hachulla 2001, Jover 2001, Hoffman 2007) - nie optymalną, z uwagi na wysokie wskaźniki występowania nawrotów choroby. Dodatkowo, z uwagi na czas trwania terapii, który może wynosić nawet kilka lat, rekomendowana przez wytyczne kliniczne jest stopniowa redukcja dawki GKS, z uwagi na wysokie ryzyko występowania związanych z tą terapią zdarzeń niepożądanych (w 10-letnim okresie obserwacji 86% pacjentów z GCA doznaje AEs związanych z terapią GKS, w tym złamania kości, martwica naczyń krwionośnych biodra, cukrzyca, infekcje, krwawienia żołądkowo-jelitowe, zaćma czy nadciśnienie).

Najważniejszym celem terapeutycznym w leczeniu GCA jest zastosowanie skutecznej terapii tj. utrzymującej remisję bez nawrotów i zaostrzenia choroby oraz możliwość redukcji dawek GKS. Wieloośrodkowe badanie randomizowane GiACTA, obejmujące 251 pacjentów z GCA, potwierdza skuteczność (wywołanie i utrzymanie remisji w okresie 52 tygodni) i bezpieczeństwo tocilizumabu podawanego podskórnie w dawce 162 mg na tydzień. **Ponad trzy razy więcej pacjentów leczonych tocilizumabem (56%) uzyskało trwałą remisję w porównaniu grupy leczonej jedynie glikokortykosteroidami (18%).** Ponadto, tocilizumab jest lekiem biologicznym o szybkim działaniu, który **pozwala zminimalizować czas ekspozycji na glikokortykosteroidy, a więc i ryzyko związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z GKS.** Zastosowanie

tocilizumabu wiąże się również z poprawą jakości życia pacjentów oraz zmniejszeniem zmęczenia związanego ze stanem zdrowia w porównaniu z pacjentami leczonymi prednizonem przez 52-tygodnie. Najnowsze wytyczne z 2017 roku (*Muratore 2017*) rekomendują terapię tocilizumabem zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów z GCA bez komplikacji niedokrwiennej, u których dąży się do redukcji dawki GKS, jak i u pacjentów z nawrotową postacią choroby. Aktualnie więc **jedyną zarejestrowaną terapią biologiczną dla pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic jest tocilizumab podawany podskórnie w dawce 162 mg na tydzień**. Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, tocilizumab byłby finansowany w ramach programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic”.

Najnowsze dowody kliniczne jednoznacznie wskazują, że terapia tocilizumabem podawanym podskórnie u pacjentów z GCA odpowiada aktualnym celom terapeutycznym, jak i na niezaspokojoną potrzebę - braku optymalnego leczenia, które umożliwiłoby uzyskanie trwałej remisji przy jednoczesnej redukcji dawki GKS, a więc i zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z terapią kortykosteroidami. Dodatkowo, z uwagi na przewlekły charakter choroby refundacja tocilizumabu wpłynie na zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem zaostrzeń/nawrotów GCA i powikłań związanych z utratą wzroku, udarem oraz tętniakami, a także kosztów związanych z powikłaniami po terapii GKS tj. złamania czy cukrzyca.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (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 [3]) oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [1].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, z uwagi na niemożność przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (brak badań RCT dla komparatorów).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest **ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab)** stosowanego w postaci iniekcji podskórnej w dawce 162 mg podawanych raz w tygodniu w skojarzeniu z terapią glikokortykosteroidami w malejących dawkach oraz w monoterapii po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami u **dorośli pacjenci z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), w porównaniu z glikokortykosteroidami w zredukowanych dawkach zgodnie z praktyką kliniczną.**

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 50 r.ż. z aktywną* postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic:	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni, młodzież, dorośli w wieku < 50 r.ż. • pacjenci z polimialgia reumatyczną, u których nie zdiagnozowano GCA
Interwencja	Produkt leczniczy RoActemra®(162 mg) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (0,9 ml) podawany podskórnie w dawce 162 mg raz w tygodniu początkowo w terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami	<ul style="list-style-type: none"> • Nieadekwatne dawkowanie lub sposób podania tocilizumabu (np. wlew dożylny)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	(prednizon) podawanymi doustnie w malejących dawkach , a po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami - w monoterapii Dawkowanie tocilizumabu jest zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL.	
Komparatory	<u>Glikokortykoterapia:</u> Prednizon podawany doustnie początkowo w dawce 20 – 60 mg/d, a następnie w dawce zmniejszanej zgodnie ze schematem stosowanym w praktyce klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> • Substancje/schematy inne niż wymienione • Inna droga podania
Wyniki	<p>1. <u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała remisja (lub remisja całkowita); • Nawrót/zaostrenie choroby; • Terapia ratunkowa prednizonem; • Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu choroby; • Kumulacyjna dawkaprednizonu; • Ocena jakości życia (SF-36; PGA VAS) • Przeciwciała przeciw-tocilizumabowi; • Parametry laboratoryjne (OB, CRP); • Przeżycie wolne od nawrotu/zaostrenia; <p>2. <u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia/ badania; • Zgony • Zdarzenia niepożądane; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Odchylenia parametrów laboratoryjnych. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie badań randomizowanych RCT. Komentarz: W ocenie analityków zasadnym było, by w ramach <u>dotychczasowych analiz efektywności praktycznej</u> i dodatkowej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii poszerzyć kryteria o inny sposób dawkowania tocilizumabu (podanie dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg.), możliwość stosowania prednizolonu (zamiennie dla prednizonu) i włączyć także badania niższej wiarygodności (serie przypadków). Takie podejście ma swoje uzasadnienie z uwagi na nowatorską terapię biologiczną (niedawno zarejestrowaną w GCA), ale również ze względu na populację pacjentów z chorobą rzadką (trudność związana z istnieniem dowodów naukowych pod względem wielkości próby, czasu obserwacji itp.).	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne, • Opisy przypadków • Listy, komentarze
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Badania opublikowane jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, inny język publikacji

*Aktywna postać GCA definiowana jest jako: a) obecność objawów klinicznych (czaszkowych lub PMR) oraz b) OB ≥ 30 mm/h lub CRP ≥ 1 mg/dl (kryterium b może być spełnione, ale nie musi pod warunkiem, że c) uzyskano pozytywny wynik przeprowadzonej biopsji tętnicy skroniowej (TAB) w okresie ostatnich 6 tygodni)

W niniejszym przeglądzie systematycznym zostaną również uwzględnione dodatkowe badania/dane, przy poszerzeniu kryteriów włączenia do analizy dla interwencji o dożylną drogę podania TCZ i możliwość stosowania w ramach GKS prednizolonu i dla populacji o pacjentów z LVV (jeśli dane osobno dla GCA):

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne;
- Dodatkowa analiza efektywności praktycznej (serie przypadków)
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa obejmująca:
 - profil bezpieczeństwa tocilizumabu wg ChPL RoActemra®;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW/MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC;

- badania RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej oraz inne badania obserwacyjne tj. serie przypadków ukazujące profil bezpieczeństwa tocilizumabu zwłaszcza w długim okresie czasu.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy RoActemra® (tocilizumab) stosowany w terapii dorosłych z nowo zdiagnozowanym olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic lub pacjentów z GCA leczonych GKS, u których wystąpiło zaostrzenie/nawrót choroby.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Załączniku 9.1

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library i CRD to 15.11.2017 r.. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.L., W.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (I.C-O.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Celem odnalezienia wszystkich dostępnych badań, podjęto decyzję by wyszukiwanie dla ocenianej interwencji zostało przeprowadzone możliwie „szeroko” poprzez wprowadzenie odpowiednich słów kluczowych dla tocilizumabu, bez zawężenia na terapię skojarzoną z kortykosteroidami. Ograniczenie się podczas wyszukiwania na terapię skojarzoną nie byłoby wystarczająco „czułe” zwłaszcza, że nie spodziewano się dużych rekorów z uwagi na fakt, że wskazanie w leczeniu GCA tocilizumabem niedawno zostało zarejestrowane.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.L., W.M.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: I.C-O.).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych: Embase, PubMed i Cochrane Library to 14-15.11.2017 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 9.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (M.L., W.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (I.C-O.).

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] 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 [3] 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), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) i WHO *Uppsala Monitoring Centre* (WHO-UMC).

1.4.3. Wyszukiwanie 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 OR RoActemra*) AND („*Giant cell arteritis*”).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych w rejestrze www.clinicaltrials.gov. w ramach aktualizacji przeglądu odnaleziono 10 prób klinicznych, z czego 4 badania zakończone (NCT01450137, NCT01396317, NCT01713842, NCT02888396), 1 – aktywne z zakończoną rekrutacją (jedynie z wynikami: NCT01791153), oraz 2 w fazie rekrutacji i 2 z nierozpoczętą rekrutacją pacjentów, a także 1 o nieznanym statusie (*unknown*). Spośród odnalezionych rekordów dwa badania randomizwane: NCT01791153 (GiACTA) i NCT01450137 (*Villiger 2016*) zostały włączone do analizy głównej niniejszego przeglądu. Pozostałe trzy badania zakończone (2 o schemacie open-label i 1 obserwacyjne) obejmowały populację pacjentów z polimialgią reumatyczną (PR).

Do badania prospektywnego fazy II NCT01910038 (o statusie *unknown*) - *HORTOCI*, odnaleziono w trakcie wyszukiwania systematycznego abstrakt (*Samson 2016*), ale badanie to dotyczyło innej niż analizowana drogi podania tocilizumabu (i.v.).

Badanie prospektywne nieopublikowane open-label fazy IV NCT03244709 jest w fazie rekrutacji. Odnaleziono również inne nieopublikowane badanie w fazie rekrutacji (NCT03202368), które stanowi *extension* (*open-label*)

do badania GiACTA. Szczegóły odnalezionych badań nieopublikowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (PICOS), ewentualnie dotyczące innej drogi podania ocenianej interwencji, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela II. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie tocilizumabu u pacjentów z GCA, spełniających kryteria włączenia do przeglądu lub dotyczących innej drogi podania TCZ (stan na 15.11.2017 r.)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01910038*	Evaluation of Tocilizumab as an add-on Therapy to Corticoids in Horton's Disease: Proof of Concept Study. (HORTOCI)	Pacjenci w wieku ponad 50 lat z GCA (choroba Hortona) zdiagnozowaną w oparciu o kryteria ACR, nowo zdiagnozowani i korytkoterapia rozpoczęta w okresie < 14 dni (wyjątkowo+7 dni przy opóźnieniu w uzyskaniu wyników z BAT)	Tocilizumab IV (8 mg/kg/miesiąc)+kortykoidy	Badanie prospektywne II fazy, typu open-label	Nieznany (Unknown)
NCT03202368	An Extension Study to Evaluate Long-Term Safety of Subcutaneous (SC) Tocilizumab in Participants With Giant Cell Arteritis (GCA)	Pacjenci dorośli w wieku od 50 r.ż. z GCA, którzy ukończyli badanie GiACTA trwające 156 tygodni oraz którzy w dowolnym czasie podczas badania pierwotnego doznali poprawy klinicznej w ocenie lekarza i mogą odnieść korzyść z terapii tocilizumabem, pacjenci ze wskazaniem do leczenia tocilizumabem S.C. wskutek trwałej i aktywnej choroby w czasie zakończenia badania pierwotnego i/lub wskutek nowego zaostrzenia występującego w czasie 3 lat po ukończeniu badania pierwotnego	Tocilizumab S.C.162 mg/tyd. do 156 tygodni lub do dostępności leku na rynku	Badanie <i>extension</i> do GiACTA, open-label, fazy III	W fazie rekrutacji (<i>recruiting</i>)
NCT03244709	Tocilizumab Dose-tapering and Interruption in Patients With Giant Cell Arteritis Achieving the Clinical Remission.	Pacjenci (konsekwentni) dorośli (w wieku od 18 do 90 lat) z GCA (zdiagnozowani zgodnie z kryteriami ACR z 1990 r.)	Tocilizumab S.C.162 mg/tyd.	Badanie prospektywne fazy IV (open-label)	W fazie rekrutacji (<i>recruiting</i>)

*Kryteria PICOS dla interwencji rozszerzone o inną drogę podania (TCZ dożylnie 8 mg/kg)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazie (www.clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne o numerze EudraCT: 2011-006022-25, włączone do analizy głównej (badanie RCT: GiACTA). Wyszukiwanie w obu rejestrach przeprowadzono 15.11.2017 roku.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:

- kryteria włączenia pacjentów do badania;
- charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
- przyjęta definicja punktu końcowego;
- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

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 [4]. 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* [4] w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

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

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości. Dodatkowo przeprowadzono ocenę badań RCT w skali Jadad [5].

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [2]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*) [9] oraz AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [10, 11]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości.

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 9.6

1.6.2. Wiarygodność 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).

1.7. Analiza statystyczna wyników

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały 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 w [4, 7, 8, 12].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji.

Wówczas przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$ oraz zrównoważonych grupach, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów, a procedura wyboru metody obliczania OR wskazywała na metodę Mantela-Haenszla, zastosowano proporcjonalną do wielkości grup korektę pól zerowych [12].

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH* – *number needed to harm*.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *CRD* (ang. *Center for Reviews and Dissemination*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 15.11.2017 r..

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Nie odnaleziono jednak przeglądów systematycznych, w których byłyby oceniane tocilizumab w postaci podskórnej.

Na potrzeby tej analizy w celu zidentyfikowania przeglądów w ocenianej jednostce chorobowej, która jest chorobą rzadką poszerzono kryteria odnośnie populacji i interwencji. Odnaleziono łącznie cztery przeglądy systematyczne, w których oceniano kortykoterapie i/lub terapie biologiczne, w tym tocilizumab (jedynie w podaniu dożylnym), w leczeniu polimialgii reumatycznej i/lub układowego zapalenia naczyń dużych (GCA i choroba Takayasu): *Buttgereit 2016* [17], *Ferfar 2016* [18], *Osman 2014* [19], *Silva-Fernandez 2014* [20]. Żaden z odnalezionych przeglądów nie oceniał tocilizumabu podawanego podskórnie, gdyż jest to nowo zarejestrowana w GCA interwencja, dla której jedyne, jak dotąd badanie RCT zostało opublikowane w 2017 roku, a więc po dacie wyszukiwania odnalezionych przeglądów.

Charakterystyka i podsumowanie wyników z ww. przeglądów systematycznych zawarto w poniższej tabeli

Tabela 2. Zestawienie i charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających m.in. tocilizumab w leczeniu GCA

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Buttgereit 2016 [17] Podtyp badania: IA	Cel: Podsumowanie obecnych dowodów naukowych odnośnie optymalnych metod diagnostyki i leczenia PMR i GCA Synteza wyników: przegląd systematyczny Źródła informacji: <i>Ovid-MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,</i>	Populacja: dorośli pacjenci z podejrzeniem lub zdiagnozowanym PMR i/lub GCA Interwencja/komparatory: brak sprecyzowanych Metodyka: prospektywne badania dotyczące diagnostyki USG, MRI i F18-FDG-PET poddające badaniu co najmniej 20 pacjentów, prospektywne badania z randomizacją (RCT) oceniające leczenie GCA	Włączone badania: dla leczenia włączono 20 badań RCT obejmujących odpowiednio 1016 pacjentów, w tym 1 małe badanie RCT 2 fazy (<i>Villiger 2016; N=30</i>) oceniające tocilizumab (IV (8 mg/kg/4 tyg) w okresie 52 tygodni u pacjentów z GCA. Badanie oceniono jako wysokiej wiarygodności. Wyniki: Na podstawie ww. badania wykazano wyższe wskaźniki remisji (85% vs 40% w 12 tyg. i 85% vs 20% w 52 tyg.), niższe dawki kumulacyjne GSK (34 mg/kg vs 36 mg/kg w 12 tyg., 41 mg/kg vs 66 mg/kg w 25 tyg., 43 mg/kg vs 110 mg/kg w 52 tyg.) i krótszy czas trwania terapii GSK w grupie leczonej TCZ w

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p><i>Cochrane Systematic Reviews</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 30 marca 2016</p>	<p>Punkty końcowe: odnośnie leczenia (nie sprecyzowano przed): raportowano dawki kumulacyjne GKS, AEs (w tym związane z leczeniem), komplikacje związane z GSK, przerwanie leczenia/badania, remisja (remisja przy leczeniu bez GKS, całkowita), zgony, nawroty choroby (≥ 1), czas do wystąpienia nawrotu, czas trwania terapii GKS, czas do przerwania terapii GSK, jakość życia, brak skuteczności leczenia (=2 nawroty lub trwała aktywna choroba mimo wzrostu dawki GKS)</p>	<p>porównaniu do grupy PL (czas do przerwania GSK wynosił 38 tyg vs 50 tyg.)</p> <p>Wnioski: Terapia tocilizumabem w skojarzeniu z prednizonem wskazuje na 2-4 krotny wzrost wskaźników remisji i może być korzystna w leczeniu GCA, ale potrzeba więcej dowodów naukowych w celu wykazania skuteczności w GCA</p>
<p><i>Ferfar 2016 [18]</i></p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych leków u pacjentów z LVV (TA, GCA, naczyniową chorobą Behceta, nawrotowego zapalenia wielochrzęstkowego)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny</p> <p>Źródła informacji: brak danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 2015 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z GCA, TA, LVV (układowym zapaleniem naczyń dużych)</p> <p>Interwencja: leki biologiczne tj. infliksymab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), tocilizumab (TCZ)</p> <p>Metodyka: prospektywne, retrospektywne, open-label i badania opisowe (serie i opisy przypadków) oceniające leczenie biologiczne u pacjentów z GCA, TA, LVV.</p> <p>Punkty końcowe dawki GKS, utrzymanie remisji, nawroty choroby, zgony, mediana CRP, AEs</p>	<p>Włączone badania: dla leczenia GCA włączono 14 badań z TCZ (serie lub opisy przypadków uwzględniające łącznie 59 pts. Opisano również badanie RCT Villiger 2016 i GiACTA (jako trwające badanie RCT).</p> <p>Wyniki: W badaniach tych okres obserwacji był w zakresie od 4 do 24 miesięcy (lub nieokreślony). Z 59 pts z GCA leczonych TCZ + prednizon wszyscy uzyskali remisję, którą utrzymano u 56 pts oraz dawka GSK była zredukowana (mediana dziennej dawki prednizonu wynosiła przed leczeniem 20 mg/d (zakres: od 0 do 70) a po leczeniu 2,5 mg/d (zakres: 0 – 45). Poziom CRP obniżył się z 30 mg/l (zakres od 0 – 280) do 1 mg/l (zakres: 0-54). Ponadto 53 pacjentów z 59 doświadczyło klinicznej poprawy objawów. U 40 pts dawka GKS została obniżona i u 13 pts całkowicie do 0 mg/d (GKS odstawiony). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej wynosiła 1 miesiąc. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7 miesięcy (3-45). Raportowano dwa nawroty i 3 zgony (udar, posocznica, zawał serca).</p> <p>Wnioski: Dowody naukowe wskazują, że terapie anty-TNF mogą być korzystne w leczeniu trudnych przypadków TA, nawrotowego zapalenia wielochrzęstkowego czy związanej z LVV choroby Behceta. Istotna rola stosowania TCZ na podstawie serii i opisów przypadków – wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Osman 2014 [19]</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych leków u pacjentów z LVV (choroba Takayasu lub GCA)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Knowledge, Proquest Dissertations and Theses, abstrakty konferencyjne (manualnie na stronach ACR i EULAR od 2009 do 2012)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do października 2012 r.</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z GCA, choroba Takayasu, LVV (układowym zapaleniem naczyń dużych)</p> <p>Interwencja: DMARDs i/lub leki biologiczne tj. infliksimab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), tocilizumab (TCZ), rytuksymab (RXB), ustekinumab lub abatacept.</p> <p>Metodyka: badania RCT lub bez randomizacji i badania obserwacyjne (case-control, kohortowe i serie przypadków) oceniające leczenie biologiczne u pacjentów z GCA lub chorobą Takayasu</p> <p>Punkty końcowe dawki GKS, przerwanie leczenia/badania, wskaźniki remisji, nawroty choroby (≥ 1), mediana CRP</p>	<p>Włączone badania: dla leczenia GCA włączono 10 badań, w tym 5 z TCZ (case series obejmujące 19 pts) oraz 5 z lekami anty-TNF (w tym 3 RCT an 122 pts i 2 case series z 6 pts) oraz 18 serii przypadków dla leczenia choroby Takayasu (4 z TCZ, 2-RXB i 12 leki anty-TNF). Wiarygodność serii przypadków z TCZ w leczeniu GCA oceniono wg kryteriów: czy pacjenci włączeni konsekwentnie/losowo vs wybrani? Czy >90% pacjentów włączonych analizowano? Czy stosowano standaryzowane podejście w ocenie remisji (klinicznej/biologicznej/rediograficznej)?</p> <p>Wyniki: Badania oceniono jako dobrej jakości (Beyer 2011, Seitz 2011, Salvarani 2012) oraz zadowolające (fair: Sciascia 2011 i Unizony 2012). W badaniach tych okres obserwacji był w zakresie od 3 do 12 miesięcy. Z 19 pts z GCA leczonych TCZ + prednizon wszyscy uzyskali remisję oraz u wszystkich dawka GSK była zredukowana (redukcja średniej spoolowanej dawki wynosiła 16,55 mg/d (95% CI: -26,24; -6,86); $I^2=83\%$). Pomimo obserwowanej heterogeniczności nie wynikała ona z metodyki badań, czasu trwania choroby, cech demograficznych pacjentów włączonych, dodatniego testu tętnicy skroniowej czy stosowania TCZ monoterapii.</p> <p>Wnioski: Dowody naukowe z badań RCT wskazują, że terapie anty-TNF nie są efektywne w uzyskaniu remisji czy redukcji dawek GKS. Terapia tocilizumabem w skojarzeniu z prednizonem oraz terapia infliksymabem mogą być efektywne odpowiednio w leczeniu LVV i nawrotowej chorobie Takayasu, choć dowody jak dotąd pochodzą jedynie z serii przypadków. Do potwierdzenia tych wyników niezbędne są dalsze dowody bardziej wiarygodne.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Silva-Fernandez 2014 [20]</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Analiza aktualnych dowodów naukowych odnośnie leczenia z użyciem biologicznych leków pacjentów z układowym zapaleniem naczyń (zapalenie naczyń związane z ANCA, LVV – choroba Takayasu i GCA)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny</p> <p>Źródła informacji: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, manualnie abstrakty konferencyjne (na stronach ACR 2011 - 2012 i EULAR 2011 - 2013);</p> <p>Ograniczenia: filtr na ludzi i dorosłych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do kwietnia 2013</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z układowym zapaleniem naczyń</p> <p>Interwencja: terapia biologiczna</p> <p>Komparator: nie sprecyzowano</p> <p>Metodyka: wcześniejsze przeglądy systematyczne i metaanalizy, badania kliniczne RCT lub bez randomizacji, badania kohortowe i serie przypadków z co najmniej 3 pacjentami</p> <p>Punkty końcowe: w ramach skuteczności (remisja wg. BVAS (<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>), czas do wystąpienia remisji, nawroty choroby, reaktywność fazy ostrej, redukcja dawki ANCA) lub bezpieczeństwa (infekcje, nowotwór, choroba demielinizacyjna, cytopenia itp)</p>	<p>Włączone badania: Łącznie spośród 3408 rekordów, po selekcji 107 pełnych tekstów do przeglądu włączono 63 publikacje, dodatkowo w wyszukiwaniu manualnym zidentyfikowano 7 dodatkowych badań. Również 20 abstraktów włączono do przeglądu. Z 18 badań włączonych dla LVV (w tym 7 badań dla GCA) leczenia tocilizumabem dotyczyło 5 badań (w tym 3 case-series z pacjentami z GCA): Seitz 2011, Unizony 2012 i Salvarani 2012 (poziom dowodów: 4).</p> <p>Wyniki: Z 7 pts z GCA + 2 pts z chorobą Takayasu leczonych TCZ + prednizon wszyscy uzyskali remisję, z 5 pts z GCA + 2 pts z chorobą Takayasu 85% uzyskało remisję całkowitą i przerwało steroidy oraz znacząca istotnie poprawa u wszystkich pacjentów (1 pt z GCA i 3 z chorobą Takayasu).</p> <p>Wnioski: Jak dotąd tocilizumab stanowi obiecującą opcję terapeutyczną u pacjentów z LVV, choć dowody jak dotąd pochodzą jedynie z serii przypadków.</p>

Podsumowując wyniki przedstawionych powyżej przeglądów systematycznych, należy mieć na uwadze, iż obejmowały one wyniki badań opublikowanych do roku 2012 (*Osman 2014*), 2013 (*Silva-Fernandez 2014*), 2015 (*Ferfar 2016*) i 2016 (*Buttgereit 2016*), w związku z czym nie uwzględniają one najnowszych danych, zwłaszcza badania GiACTA opublikowanego w 2017 roku, oceniającego tocilizumab podawany podskórnym w dawce 162 mg/tyd. Rozpatrując analizowaną populację pacjentów z GCA wyniki przeglądów wskazują na **korzyści leczenia tocilizumabem (podawanym dożylnie) w uzyskaniu remisji i redukcji dawki GKS**, w przeciwieństwie do inhibitorów TNF-alfa, dla których nie uzyskuje się takiej korzyści leczenia pacjentów z GCA. Mimo, że dowody oparte są jedynie o serie przypadków i jedno badanie RCT przeprowadzone na małej próbie, wskazują one, że **tocilizumab stanowi obiecującą opcję leczenia pacjentów z GCA.**

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOCILIZUMABU (ROACTEMRA®) W POSTACI PODSKÓRNEJ W LECZENIU DOROSŁYCH ≥50 R.Ż. Z OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM ZAPALENIEM TĘTNIC (GCA)

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia do analizy (*GiACTA*), którego wyniki przedstawiono w publikacji *Stone 2017* [13], a także na stronie rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT01791153) [14]. Dodatkowo odnaleziono dwie publikacje do badania *GiACTA: Unizony 2013* [16], w której opisano projekt tego wieloośrodkowego badania oraz *Tuckwell 2016* [15], w której opisano charakterystyki wyjściowe pacjentów w podziale na nowo zdiagnozowanych vs z nawrotową postacią choroby. Dane przedstawione w niniejszym raporcie pochodzą z publikacji głównej do badania *Stone 2017*, chyba że wskazano inaczej podając referencję do innego źródła przedstawionych informacji.

3.1. Ogólna charakterystyka badania *GiACTA*

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy *GiACTA* efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. (TCZ s.c.) podawanego w dwóch różnych schematach: 162 mg/tydzień (1 grupa) oraz 162 mg/2 tygodnie (2 grupa), w obu grupach w połączeniu z prednizonem w dawce zredukowanej w 26-tygodniowym okresie, porównano z placebo z prednizonem podawanym w dawce zredukowanej w 26-tygodniowym okresie (PL+GKS_26 – 3 grupa) oraz w schemacie z dawką zredukowaną w 52-tygodniowym okresie czasu (PL+GKS_52 – 4 grupa) w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku ≥50 lat) z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w okresie obserwacji równym 52 tygodni. Ponieważ w niniejszej analizie ocenianą interwencją jest tocilizumab podawany podskórnie w dawce 162 mg/tydzień początkowo w skojarzeniu z GKS, a następnie w monoterapii, zatem analizowaną grupę stanowiła grupa 1, dla której wyniki zostały zaprezentowane w niniejszym przeglądzie. Grupę tą jako jedyną analizowaną z tocilizumabem oznaczono jako TCZ+GKS. Oceniany komparator stanowiło placebo podawane z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 52 tygodni (PL+GKS_52), ale z uwagi, iż pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył porównania TCZ z PL+GKS_26, na potrzeby tego punktu końcowego przedstawiono również wyniki dla drugiego komparatora ze skróconym czasem podawania GKS. Należy jednak zauważyć, że w przypadku leczenia GKS w monoterapii schemat redukcji dawki stosowany w praktyce klinicznej obejmuje wydłużony okres 52 tygodni, a schemat z 26-tygodniową redukcją GKS nie jest stosowany w praktyce. Wyniki dla porównania ocenianej interwencji z grupą PL+GKS_26 w ramach uzupełnienia przedstawiono w załączniku 9.7.

Schematy terapeutyczne podawano z podwójnym zaślepieniem i podwójnym maskowaniem w 52-tygodniowym okresie obserwacji, więc zarówno pacjenci, jak i cały personel medyczny i oceniający wyniki byli zaślepieni względem leczenia i dawek stosowanych leków. Mimo, że początkowe (startowe) dawki prednizonu od 20 mg do 60 mg podawano w schemacie otwartym, po obniżeniu dawki poniżej 20 mg/d żaden z pacjentów, ani lekarzy nie znał otrzymywanych/podawanych dawek GKS. Po okresie zaślepieniem planowano przedłużenie badania w schemacie otwartym (*open-label GiACTA extension*) trwającym 104 tygodnie, zatem całkowity okres badania planowano na 156 tygodni. Faza OL *GiACTA extension* jeszcze nie została ukończona.

Ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji w niniejszej analizie głównej przeprowadzono dla 52-tygodniowego okresu obserwacji i terapii prowadzonej w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*faza double blind*).

Warto dodać, że badanie *GiACTA* jest największym do tej pory badaniem randomizowanym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, które jest chorobą rzadką. Do badania włączano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat z aktywną postacią GCA zdiagnozowaną w ciągu 6 tygodni przed włączeniem (przez aktywną postać rozumiano obecność objawów czaszkowych (GCA lub PMR) oraz zwiększone stężenia reaktantów ostrej fazy w surowicy (OB lub CRP) i/lub dodatni wynik biopsji

(TAB) w ciągu ostatnich 6 tygodni. Włączano zarówno pacjentów z nowo zdiagnozowaną aktywną postacią GCA (diagnoza w okresie ≤ 6 tyg. od włączenia), jak i z nawrotem/zaostreniem choroby (diagnoza w okresie > 6 tygodni przed włączeniem i wcześniejsze leczenie prednizonem (lub odpowiednikiem) w dawce ≥ 40 mg/d przez ≥ 2 kolejne tygodnie w dowolnym okresie. Randomizację 251 pacjentów w badaniu GiACTA przeprowadzono w stosunku 2:1:1:1 do grup:

- TCZ+GKS – tocilizumab podawany s.c w dawce 162 mg/tyd. z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg, a następnie redukowanej w 26-tygodniowym okresie do całkowitego zaprzestania GKS (N=100);
- TCZ/2 tyg.+GKS – tocilizumab podawany s.c. w dawce 162 mg/2 tyg. z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg, a następnie redukowanej w 26-tygodniowym okresie do całkowitego zaprzestania GKS (N=50);
- PL+GKS_26 – placebo podawane z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg, a następnie redukowanej w 26-tygodniowym okresie do całkowitego zaprzestania GKS (N=50);
- PL+GKS 52 – placebo podawane z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg, a następnie redukowanej w 52-tygodniowym okresie do całkowitego zaprzestania GKS (N=51).

Randomizację przeprowadzono metodą (interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych) IVRS zapewniając ukrycie kodu randomizacji. W celu zapewnienia losowego przypisania do grup terapeutycznych zastosowano również stratyfikację względem zastosowanych dawek wyjściowej prednizonu (≤ 30 mg/d vs > 30 mg/d).

Charakterystyki pacjentów w ocenianych grupach terapeutycznych były podobne zarówno pod względem cech demograficznych jak i klinicznych.

Szczegółową charakterystykę badania GiACTA wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów, kryteriami włączenia do badania oraz charakterystyką interwencji zastosowanych w badaniu przedstawiono w załączniku 9.3.1.

3.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy (wyjątkowo dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_26) stanowiła **trwała remisja** wyrażona jako odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w 52 tygodniu (po odstawieniu prednizonu). Podczas gdy remisję definiowano jako brak zaostrenia/nawrotu i normalizację CRP (< 1 mg/dl), trwała remisja była zdefiniowana jako brak objawów zaostrenia/nawrotu po uzyskaniu remisji w okresie 12 tygodni od wizyty wyjściowej do 52 tygodnia (przy stosowaniu się pacjentów do zdefiniowanego w protokole schematu terapeutycznego redukcji dawki prednizonu). Jako główny drugorzędowy punkt końcowy oceniano również trwałą remisję w 52 tygodniu ale dla porównywanych grup TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (analizowane porównanie). Inne punkty skuteczności klinicznej obejmowały **skumulowaną dawkę prednizonu** w okresie 52 tygodni, zdefiniowaną jako dawka prednizonu stosowanego w okresie open-label oraz w zaślepionym okresie redukcji dawki wraz z prednizonem podawanym w terapii ratunkowej (*escape therapy*) w leczeniu zaostrenia/nawrotu oraz podawanym dodatkowo GKS w leczeniu innych schorzeń; odsetek pacjentów otrzymujących **terapię ratunkową prednizonem (PRE)**; wystąpienie **zaostrenia/nawrotu choroby** oraz **czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu**; **jakość życia** ocenianą jako zmiana punktów w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych (na podstawie fizycznych i psychicznych komponent kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)* i globalnej oceny aktywności choroby przez pacjenta w oparciu o skalę wzrokowo-analogową (VAS). Dodatkowo oceniono przeciwciała przeciw TCZ oraz parametry laboratoryjne (OB i CRP) – reaktanty ostrej fazy procesu zapalnego.

Zaostrenie/nawrót definiowano jako wyznaczony przez lekarza/badacza i zdefiniowany nawrót objawów lub symptomów GCA z lub bez podwyższenia wskaźników OB i/lub CRP związanego z GCA. Pacjenci, u których wystąpiło zaostrenie otrzymali terapię ratunkową, przegrali badanie, nie przestrzegali zdefiniowanej w protokole redukcji dawki prednizonu, nie mieli remisji do 12 tygodnia lub mieli podniesiony poziom stężenia CRP,

który w następnej wizycie był potwierdzony lub nie został zmierzony, zostali sklasyfikowani jako pacjenci bez odpowiedzi klinicznej względem utrzymującej się remisji.

Wszystkie oceniane punkty końcowe, poza jakością życia, przeciwciałami przeciw TCZ i parametrami laboratoryjnymi analizowano z zachowaniem populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli w populacji wszystkich pacjentów losowo przypisanych do ramion terapeutycznych.

Szczegółową charakterystykę punktów końcowych ocenianych w próbie klinicznej *GiACTA* i w niniejszym przeglądzie przedstawiono w załączniku 9.3.1.

3.2.1. Trwała remisja

W badaniu GiACTA analizowano trwałą remisję w 52 tygodniu (po odstawieniu GKS), prezentowaną jako odsetki pacjentów z remisją uzyskaną w okresie 12 tygodni od wizyty wejściowej i utrzymującej się w 52 tygodniu badania. Ale jak wspomniano ten punkt końcowy rozważano jako pierwszorzędowy dla porównania TCZ+GKS z PL+GKS_26, a jako drugorzędowy główny punkt dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_52. Zatem na potrzeby zaprezentowania wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeanalizowano wyjątkowo wyniki dla porównania z komparatorem PL+GKS, w którym GKS są redukowane w krótszym okresie 26 tygodni (w metodyce *superiority*). Wyniki dla punktu końcowego zostały przedstawione dla populacji ITT.

Ocenę drugorzędowego punktu końcowego - trwałej remisji w 52 tyg. dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_52 zaprojektowano w celu wykazania, iż badana interwencja (TCZ s.c.) jest nie mniej skuteczna od komparatora (GKS). Margines porównywalności (ang. *margin*) został ustalony na poziomie -22,5% pp dla dolnej granicy przedziału ufności (test dwustronny z przedziałem ufności 99,5%).

W celu zminimalizowania błędu spowodowanego wpływem tocilizumabu na wartości stężenia CRP, zarówno dla pierwszorzędowego, jak i głównego drugorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości, w której wykluczono wymóg normalizacji stężenia CRP z definicji trwałej remisji.

Wyniki dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego wraz z wynikami z analiz wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Trwała remisja w 52 tygodniu –pierwszorzędowy (TCZ+GKS vs PL+GKS_26) i drugorzędowy p.k., TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Nieskorygowana różnica pp (99,5% CI)	p
Trwała remisja: 52 tyg. – pierwszorzędowy p.k.							
GiACTA	TCZ+GKS	100	56 (56)	7,82 (3,21; 19,06)	3 (2; 4)	42 (18; 66)	<0,001
	PL+GKS_26	50	7 (14)				
Trwała remisja: 52 tyg. – drugorzędowy główny p.k.							
GiACTA	TCZ+GKS	100	56 (56)	5,94 (2,61; 13,50)	3 (2; 5)	38 (18; 59)	<0,001
	PL+GKS_52	51	9 (18)				
Analiza wrażliwości** – pierwszorzędowy p.k.							
GiACTA	TCZ+GKS	100	56 (56)	-	-	39 (15; 63)	<0,001
	PL+GKS_26	50	7 (14)				
Analiza wrażliwości** – drugorzędowy główny p.k.							
GiACTA	TCZ+GKS	100	56 (56)	-	-	26 (3; 49)	0,003
	PL+GKS_52	51	9 (18)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**analiza wrażliwości dotyczy wykluczenia z definicji trwałej remisji normalizacji stężenia CRP, ale przy zastosowaniu się do zdefiniowanego w protokole schematu dawkowania prednizonu

Odsetek pacjentów z trwałą remisją był znacząco wyższy w grupie leczonych tocilizumabem (56%) zarówno w porównaniu do grupy PL+GKS_26 (14%), jak i grupy PL+GKS_52 (18%). Obliczone odpowiednio ilorazy szans

wyniosły dla tych porównań odpowiednio 7,82 (95% CI: 3,21; 19,06) oraz 5,94 (95% CI: 2,61; 13,50). Na podstawie tych danych oszacowano, że liczba pacjentów, których należy poddać terapii TCZ+GKS, zamiast GKS by uzyskać jeden dodatkowy przypadek trwałej remisji dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_26 wynosi 3 (95% CI: 2; 4), a dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_52 wynosi 3 (95% CI: 2; 5). Obliczone przez autorów nieskorygowane różnice punktów procentowych między grupami wyniosły odpowiednio 42 (99,5% CI: 18; 66) oraz 38 (99,5% CI: 18; 59), i wskazywały na korzyść tocilizumabu. Po rozszerzeniu kryterium definicji trwałej remisji w analizie wrażliwości potwierdzono wyniki wcześniej uzyskane wskazujące na istotną klinicznie i statystycznie różnicę między ocenianymi grupami pod względem występowania trwałej remisji w 52 tygodniu badania.

3.2.2. Skumulowana dawka glikokortykosteroidów

Autorzy badania *GiACTA* analizowali skumulowaną dawkę prednizonu w 52 tygodniu badania, definiowaną jako dawkę prednizonu stosowanego w okresie *open-label* oraz w zaślepionym okresie redukcji dawki wraz z prednizonem podawanym w terapii ratunkowej (*escape therapy*) w leczeniu zaostrzeń/nawrotu oraz podawanym dodatkowo GKS w leczeniu innych schorzeń. Wyniki dla aktualnej całkowitej dawki skumulowanej prednizonu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Skumulowana dawka prednizonu w 52 tygodniu, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (*GiACTA*)

Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres) [mg]	p
GiACTA	TCZ+GKS	100	1862 (630; 6602)	<0,001
	PL+GKS_52	51	3818 (822; 10698)	

Obliczone przez autorów wartości p obliczono przy użyciu testu van Elteren, który stratyfikowano względem początkowej (wyjściowej) dawki prednizonu (≤ 30 mg/d vs > 30 mg/d). W przypadku pominięcia dawek w raportowanym zgodnie z protokołem schemacie redukcji dawek, pominięte tabletki były traktowane jako minimalna dostępna w opakowaniu. Pacjenci, którzy otrzymali zwiększone dawki PRE z uwagi na terapię ratunkową byli uwzględnieni w grupie do której byli oryginalnie przypisani. W grupie analizowanej TCZ+GKS w czasie 52-tygodniowego okresu całkowita dawka skumulowana prednizonu wyniosła 1862 mg (95% CI: 1582; 1942) w porównaniu do 3818 mg (95% CI: 2818; 4426) w grupie komparatora PL+GKS_52. Odnotowana różnica w skumulowanej dawce prednizonu była istotna statystycznie ($P < 0,001$).

3.2.3. Terapia ratunkowa prednizonem

Autorzy badania *GiACTA* raportują w analizie post-hoc odsetki pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową podawaną w schemacie otwartym z zastosowaniem prednizonu w 52-tygodniowym okresie. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Terapia ratunkowa prednizonem, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (*GiACTA*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
GiACTA	TCZ+GKS	100	23* (23)	0,25 (0,12; 0,51)	4 (3; 7)
	PL+GKS_52	51	28* (55)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Powyższe wyniki wyraźnie wskazują na przewagę terapii tocilizumabem z początkowo stosowanym prednizonem nad monoterapią prednizonem w malejących dawkach w ocenie stosowania terapii ratunkowej. Szansa zastosowania terapii ratunkowej prednizonem w grupie eksperymentalnej (TCZ+GKS) stanowi 25% tej szansy

w grupie kontrolnej (PL+GKS_52). Zatem należy leczyć dodatkowo 4 pacjentów tocilizumabem początkowo z prednizonem w malejących dawkach zamiast jedynie prednizonem, aby uniknąć jednego dodatkowego zastosowania terapii ratunkowej prednizonem.

3.2.4. Zaostrzenie/nawrót choroby

Autorzy badania *GiACTA* oceniają odsetki pacjentów, u których wystąpiło pierwsze po remisji zaostrzenie/nawrót choroby w 52-tygodniowym okresie obserwacji. Omawiany punkt końcowy analizowano przy zastosowaniu krzywych Kaplana-Meiera, jako **czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu**. Autorzy badania dokonali kalkulacji HR (99% CI) dla porównywanych grup z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a z korektą na wyjściowe wartości dawek prednizonu. W przypadku pacjentów, którzy przerwali badanie użyto danych ucięcia. Dla pacjentów, którzy nigdy nie uzyskali remisji uznano, że mieli zaostrzenie w tygodniu 0. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (*GiACTA*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana (99% CI) [dni]	HR (99% CI)	P
GiACTA	TCZ+GKS	100	23* (23)	NA**	0,39 (0,18; 0,82)	0,0001
	PL+GKS_52	51	25* (49)	295 (168; NA)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**W grupie TCZ wartość mediany nie została osiągnięta

Powyższe wyniki również wskazują na istotnie statystycznie przewagę terapii tocilizumabem z początkowo stosowanym prednizonem nad monoterapią prednizonem w malejących dawkach (w okresie 52 tygodni) w ocenie występowania zaostrzenia/nawrotu choroby. Ryzyko wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu jest znacznie niższe ($p=0,0001$) w grupie ocenianej interwencji (TCZ+GKS) i stanowi 39% tego ryzyka w grupie komparatora (PL+GKS_52).

3.2.5. Ocena jakości życia

Ocenę **jakości życia** oceniano jako zmianę punktów w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych (na podstawie fizycznych i psychicznych komponent kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) i globalnej oceny aktywności choroby przez pacjenta w oparciu o skalę wzrokowo-analogową PGA VAS). Zakres liczby punktów dla SF-36 wynosił od 0 do 100, z wyższą liczbą punktów przy lepszym funkcjonowaniu. Zakres skali VAS był od 0 do 100 mm, z wyższymi punktami wskazującymi na większą aktywność choroby. Nie wprowadzano danych dla brakujących wartości. Zastosowano model powtarzających się pomiarów uwzględniających leczenie, dawkę początkową prednizonu (≤ 30 mg/d, >30 mg/d), wizyty, interakcję na leczenie po wizycie, punkty otrzymane wyjściowo, interakcja na wyjściową liczbę punktów po wizycie. Wyniki dla ocenianych grup terapeutycznych przedstawiono poniżej w tabeli dla 52 tygodni obserwacji.

Tabela 7. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz PGA VAS w 52 tygodniu; TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)

Badanie	Interwencja	N	Zmiana LSM* [punkty]	Różnica zmian LSM (99% CI)	p
SF-36 – PCS – podsumowanie komponenty fizycznej					
GiACTA	TCZ+GKS	85	4,10	5,59 (0,86; 10,32)	0,002
	PL+GKS_52	41	-1,49		
SF-36 – MCS – podsumowanie komponenty psychicznej					
GiACTA	TCZ+GKS	85	7,28	4,44 (-0,69; 9,56)	0,025
	PL+GKS_52	41	2,84		
PGA VAS					
GiACTA	TCZ+GKS	88	-19,0	-11,8 (-27,2; 3,6)	0,048
	PL+GKS_52	42	-7,2		

*zmiana w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych; LSM – średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów

Na podstawie powyżej przedstawionych danych dotyczących oceny jakości życia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w ocenie komponenty fizycznej wg SF-36, dla której różnica zmian LSM punktów wyniosła 5,59 (99% CI: 0,86; 10,32). Dla komponenty psychicznej choć różnica liczbowo jest na korzyść grupy leczonej tocilizumabem (zmiana LSM punktów w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych wyniosła 7,28) w porównaniu z grupą komparatora (zmiana LSM punktów: 2,84), nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w ocenie tego punktu końcowego. W ocenie globalnej aktywności choroby przez pacjenta na skali VAS również w grupie leczonej TCZ+GKS zmiana liczby punktów wskazuje na mniejszą aktywność GCA w porównaniu do grupy PL+GKS_52, choć różnice nie są znamienne statystycznie.

3.2.6. Przeciwciała przeciw TCZ

Na podstawie danych przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov (NCT01791153) oceniono również odsetki pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała przeciw TCZ. Z 95 analizowanych pacjentów w grupie TCZ+GKS 1,1% pacjentów miało przeciwciała przeciw TCZ, a w grupie komparatora z 47 pts obecność przeciwciał odnotowano u 2,1%.

Tabela 8. Przeciwciała przeciw TCZ, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
GiACTA	TCZ+GKS	95	1* (1,1)	0,49 (0,03; 8,00)
	PL+GKS_52	47	1* (2,1)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami, choć wynik wskazuje na korzyść grupy leczonej tocilizumabem (OR=0,49 (95% CI: 0,03; 8,00)).

3.2.7. Parametry laboratoryjne (OB, CRP)

W ramach skuteczności klinicznej zestawiono również wartości parametrów laboratoryjnych OB i CRP - reaktantów ostrej fazy procesu zapalnego w 52 tygodniu na podstawie danych na stronie *clinicaltrials.gov* (NCT01791153). Wartości te przedstawiono jako mediany na wyjściu oraz w 52 tygodniu badania wraz z zakresem międzykwartylowym (IQR). Poniżej w tabeli zestawiono wyniki dotyczące omawianego punktu końcowego.

Tabela 9. Ocena parametrów laboratoryjnych OB i CRP w 52 tyg.; TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)

Parametry laboratoryjne					
Parametr	Interwencja	N	Mediana [IQR] na wyjściu	N w 52 tyg	Mediana [IQR] w 52 tyg.
OB [mm/h]	TCZ+GKS	99	19 (10; 35)	76	3 (2; 5)
	PL+GKS_52	51	20 (8; 38)	33	24 (10; 37)
CRP [mg/l]	TCZ+GKS	100	3,67 (1,02; 9,26)	76	0,30 (0,20; 0,59)
	PL+GKS_52	51	3,56 (1,17; 7,24)	33	8,12 (2,02; 14,40)

Z uwagi na dostępne dane nie przeprowadzono analizy statystycznej w ocenie tego punktu końcowego, jednak widoczne jest znaczne obniżenie poziomu OB z 19 mm/h do 3 mm/h w grupie leczonych tocilizumabem w porównaniu do nieco zwiększonego wskaźnika opadania erytrocytów w grupie komparatora z 20 mm/h do 24 mm/h. Również poziom białka C reaktywnego został obniżony przez tocilizumab z 3,67 mg/l na 0,3 mg/l w porównaniu do grupy PL+GKS_52, dla której poziom wzrósł niemal dwukrotnie z 3,56 mg/l na 8,12 mg/l. Ta zmiana stężenia CRP jest dowodem na działanie TCZ na odpowiedź ostrej fazy, podczas gdy w grupie PL podczas redukcji dawki GKS stężenie CRP znacznie wzrosło.

3.3. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zgony, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności), infekcje i ciężkie infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zaostrzenie GCA jako ciężkie AEs, i ewentualne odchylenia parametrów laboratoryjnych.

Analiza bezpieczeństwa została przedstawiona na populację safety, która była równa populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup terapeutycznych.

Wyniki dotyczące ocenianych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa badania *GiACTA* przedstawiono w poniższej tabeli dla 52 tygodni leczenia i obserwacji.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji; TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)

Punkt końcowy	Interwencja	N/ pacjento- lata ekspozycji	n (%)	OR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento- lat (95%CI) [n zdarzeń]	NNT/NN H (95% CI)*
Ciężkie zdarzenia niepożądane**						
≥1 SAE	TCZ+GKS	100/92,9	15 (15)	0,52 (0,22; 1,19)	29,1 (19,2; 42,3) [27]	-
	PL+GKS_52	51/48,1	13 (25)		43,7 (27,0; 66,8) [21]	
Infekcja lub zakażenie	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)	0,57 (0,18; 1,78)	9,7 (4,4; 18,4) [9]	-
	PL+GKS_52	51/48,1	6 (12)		12,5 (4,6; 27,2) [6]	
Zaburzenia naczyniowe	TCZ+GKS	100/92,9	4 (4)	2,08 (0,23; 19,14)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	1 (2)		Bd	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia	TCZ+GKS	100/92,9	2 (2)	0,50 (0,07; 3,66)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	2 (4)		Bd	
Urazy, zatrucia, lub powikłania proceduralne	TCZ+GKS	100/92,9	3 (3)	5,70 (0,17; 196,62)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	0 (0)		Bd	
Zaburzenia układu nerwowego	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	0,51 (0,03; 8,24)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	1 (2)		Bd	
Zaburzenia serca	TCZ+GKS	100/92,9	2 (2)	0,50 (0,07; 3,66)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	2 (4)		Bd	
Zaburzenia układu mięśniowo- szkieletowego lub tkanki łącznej	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	0,25 (0,02; 2,80)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	2 (4)		Bd	
Zaburzenia układu żołądkowo- jelitowego	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	2,54 (0,06; 104,05)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	0 (0)		Bd	
Nowotwór	TCZ+GKS	100/92,9	0 (0)	0,25 (0,01; 4,80)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	1 (2)		Bd	
Zdarzenia niepożądane^						
≥1 AE	TCZ+GKS	100/92,9	98 (98)	4,17 (0,74; 23,59)	872,0 (813,0; 934,2) [810]	-
	PL+GKS_52	51/48,1	47 (92)		1011,2 (923,3; 1105,3) [486]	
Ogółem nie ciężkie AEs	TCZ+GKS	100/92,9	87 (87)	1,07 (0,40; 2,86)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	44 (86,3)		Bd	
Zaćma	TCZ+GKS	100/92,9	5 (5)	0,62 (0,16; 2,41)	Bd	-

Punkt końcowy	Interwencja	N/ pacjento- lata ekspozycji	n (%)	OR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento- lat (95%CI) [n zdarzeń]	NNT/NN H (95% CI)*
Ból w nadbrzuszu	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)	0,36 (0,08; 1,69)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	3 (3)		Bd	
Zaparcia	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)	0,07 (0,01; 0,98)	Bd	NNT=13 (6; 55)
	TCZ+GKS	100/92,9	0 (0)		Bd	
Biegunka	PL+GKS_52	51/48,1	5 (9,8)	1,26 (0,42; 3,78)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	12 (12)		Bd	
Nudności	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)	1,02 (0,29; 3,57)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	8 (8)		Bd	
Wymioty	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	0,33 (0,05; 2,02)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	2 (2)		Bd	
Zmęczenie	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	1,39 (0,35; 5,49)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	8 (8)		Bd	
Niesercowy ból w klatce piersiowej	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	0,16 (0,02; 1,60)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)		Bd	
Obwodowy obrzęk	PL+GKS_52	51/48,1	6 (11,76)	1,43 (0,52; 3,91)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	16 (16)		Bd	
Zapalenie oskrzeli	PL+GKS_52	51/48,1	5 (9,8)	0,80 (0,25; 2,58)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	8 (8)		Bd	
Zapalenie pęcherza	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	1,20 (0,30; 4,87)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)		Bd	
Nieżyt żołądka i jelit	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	0,50 (0,10; 2,54)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	3 (3)		Bd	
Zapalenie nosogardzieli	PL+GKS_52	51/48,1	13 (25,49)	1,19 (0,56; 2,56)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	29 (29)		Bd	
Zapalenie gardła	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	0,67 (0,14; 3,10)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	4 (4)		Bd	

Punkt końcowy	Interwencja	N/ pacjento- lata ekspozycji	n (%)	OR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento- lat (95%CI) [n zdarzeń]	NNT/NN H (95% CI)*
Katar	TCZ+GKS	100/92,9	6 (6)	1,02 (0,25; 4,26)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)		Bd	
Infekcja górnych dróg oddechowych	TCZ+GKS	100/92,9	10 (10)	0,70 (0,25; 1,96)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	7 (13,73)		Bd	
Infekcja dróg moczowych	TCZ+GKS	100/92,9	10 (10)	1,31 (0,39; 4,39)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)		Bd	
Upadek	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)	1,84 (0,37; 9,22)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	2 (3,92)		Bd	
Bóle stawów	TCZ+GKS	100/92,9	13 (13)	0,80 (0,31; 2,08)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	8 (15,69)		Bd	
Ból pleców	TCZ+GKS	100/92,9	14 (14)	0,67 (0,27; 1,63)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	10 (19,61)		Bd	
Skurcze mięśni	TCZ+GKS	100/92,9	4 (4)	0,49 (0,12; 2,04)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)		Bd	
Bóle mięśniowo- szkieletowe	TCZ+GKS	100/92,9	12 (12)	3,34 (0,72; 15,54)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	2 (3,92)		Bd	
Bóle mięśni	TCZ+GKS	100/92,9	9 (9)	1,16 (0,34; 3,97)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)		Bd	
Ból szyi	TCZ+GKS	100/92,9	6 (6)	0,75 (0,20; 2,79)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)		Bd	
Zapalenie kości i stawów	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)	1,20 (0,30; 4,87)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)		Bd	
Ból kończyn	TCZ+GKS	100/92,9	8 (8)	0,80 (0,25; 2,58)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	5 (9,8)		Bd	
Zawroty głowy	TCZ+GKS	100/92,9	6 (6)	0,34 (0,11; 1,05)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	8 (15,69)		Bd	
Ból głowy	TCZ+GKS	100/92,9	27 (27)	1,20 (0,55; 2,63)	Bd	-

Punkt końcowy	Interwencja	N/ pacjento- lata ekspozycji	n (%)	OR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento- lat (95%CI) [n zdarzeń]	NNT/NN H (95% CI)*
Parestezje	PL+GKS_52	51/48,1	12 (23,53)	0,49 (0,12; 2,04)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	4 (4)		Bd	
Drżenie	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)	0,10 (0,01; 1,36)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	0 (0)		Bd	
Bezsenność	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)	0,49 (0,12; 2,04)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	4 (4)		Bd	
Kaszel	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	1,02 (0,25; 4,26)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	6 (6)		Bd	
Duszność	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	0,50 (0,10; 2,54)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	3 (3)		Bd	
Ból gardła	PL+GKS_52	51/48,1	8 (15,69)	0,41 (0,14; 1,19)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)		Bd	
Łysienie	PL+GKS_52	51/48,1	5 (9,8)	0,48 (0,13; 1,76)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	5 (5)		Bd	
Siniaki	PL+GKS_52	51/48,1	3 (5,88)	0,10 (0,01; 1,36)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	0 (0)		Bd	
Wysypka	PL+GKS_52	51/48,1	2 (3,92)	1,84 (0,37; 9,22)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)		Bd	
Nadciśnienie	PL+GKS_52	51/48,1	4 (7,84)	1,60 (0,49; 5,24)	Bd	-
	TCZ+GKS	100/92,9	12 (12)		Bd	
Infekcje						
Dowolne	PL+GKS_52	51/48,1	33 (65)	1,34 (0,79; 3,40)	200,2 (172,5; 231,2) [186]	-
	TCZ+GKS	100/92,9	75 (75)		210,2 (171,2; 255,4) [101]	
Ciężkie	PL+GKS_52	51/48,1	6 (12)	0,57 (0,18; 1,78)	9,7 (4,4; 18,4) [9]	-
	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)		12,5 (4,6; 27,2) [6]	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia						

Punkt końcowy	Interwencja	N/ pacjento- lata ekspozycji	n (%)	OR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento- lat (95%CI) [n zdarzeń]	NNT/NN H (95% CI)*
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)	3,76 (0,45; 31,46)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	1 (2)		Bd	
Zaostrzenie/nawrót GCA raportowane jako SAE						
Zaostrzenie/nawrót GCA	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	0,51 (0,03; 8,24)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	1 (2)		Bd	
Zgon						
Zgon	TCZ+GKS	100	0 (0)	-	Bd	-
	PL+GKS_52	51	0 (0)		Bd	
Przerwanie badania						
Ogółem	TCZ+GKS	100/92,9	15 (15*)	1,62 (0,56; 4,75)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	5 (10*)		Bd	
Z powodu AEs	TCZ+GKS	100/92,9	6 (6)	10,70 (0,33; 345,04)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	0 (0)		Bd	
Z powodu braku skuteczności	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1*)	0,25 (0,02; 2,80)	Bd	-
	PL+GKS_52	51/48,1	2 (4*)		Bd	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Zgodnie z SOC (System Organ Class), oraz jako wartości występujące u co najmniej 1 % pacjentów ogółem

^wszystkie poszczególne AEs dotyczą innych (z wyłączeniem ciężkich) AEs, które występowały u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (TCZ+GKS vs PL+GKS_52) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia ocenianych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem istotnie mniejszego ryzyka wystąpienia zapań (OR=0,07 (95% CI: 0,01; 0,98) w grupie ocenianej interwencji (TCZ+GKS) w 52 tygodniowym okresie obserwacji. W tym okresie nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania. A najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były infekcje. Warto zauważyć, że ciężkie infekcje wystąpiły u 7% pacjentów leczonych TCZ i u większego odsetka pacjentów w grupie komparatora wynoszącego 12% (PL+GKS_52). W czasie badania nie raportowano wystąpienia perforacji układu GI, zawału serca, zaburzeń demielinizacyjnych czy anafilaksji.

Numerycznie wyższe ryzyko występowania ciężkich AEs w grupie PL+GKS_52 może być efektem działania GKS, zważywszy, iż skumulowana dawka prednizonu w grupie placebo była około dwa razy wyższa (3818 mg) niż w grupie TCZ+GKS (1862 mg). Zatem terapia tocilizumabem, która pozwala na szybsze i bezpieczne odstawienie GKS pozwala na zmniejszenie częstości występowania ciężkich AEs.

Autorzy badania wskazali, że u 4% pacjentów w grupie TCZ+GKS wystąpiła neutropenia stopnia 3 oraz, że u 2% pacjentów w każdej z ocenianych grup (TCZ+GKS i PL+GKS_52) wystąpił wzrost poziomu ALAT również stopnia 3.

Zatem można podsumować, że profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego podskórnie w dawce 162 mg początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej jest bardzo dobry, dodatkowo zastosowanie tocilizumabu

pozwała na zredukowanie a następnie całkowite odstawienie glikokortykosteroidów, co z kolei pozwala uniknąć działań niepożądanych związanych z długoletnim stosowaniem GSK.

4. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Analizowana interwencja w podaniu podskórnym została w tym roku zarejestrowana w Europie w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic, więc jest od niedawna stosowana w praktyce klinicznej, co wiąże się z jeszcze ograniczoną dostępnością do badań IV fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tocilizumabu. W ramach efektywności praktycznej autorzy niniejszego przeglądu postanowili przedstawić zatem wyniki skuteczności na podstawie jednoramiennych badań krótko – i długo-terminowych (*case-series*).

4.1. Serie przypadków

W dodatkowej analizie efektywności praktycznej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii tocilizumabem w podaniu dożylnym (8 mg/kg/4 tyg) oceniane w krótkim (do 6 miesięcy) i długim (>6 miesięcy) okresie czasu na podstawie serii przypadków. Do analizy skuteczności praktycznej w krótkim okresie obserwacji włączono serie przypadków: *Seitz 2011* [21], a w długim okresie czasu: *Unizony 2012* [22], *Loricera 2014a* [23], *Loricera 2014b* [24], *Evans 2016* [25], *Regent 2016* [26], *Vinicki 2017* [27].

4.1.1. Skuteczność praktyczna tocilizumabu

Poniżej w tabeli zebrano wyniki skuteczności tocilizumabu podawanego dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

Tabela 11. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności praktycznej TCZ i.v. na podstawie badań serii przypadków

Badanie	Okres obserwacji, średnia (zakres) [miesiące]	N [pts]	Interwencja	Remisja całkowita	Nawrót/zaostwienie	Dawka GKS, średnia (zakres/SD) [mg/d]	OB średnia (zakres/SD) [mm/h]	CRP, średnia (zakres/SD) [mg/l]	Inne
Seitz 2011	4,3 (3-7)	GCA: 5	TCZ i.v. (2 pts); TCZ i.v.+GKS (3 pts)	U 5 pts (uzyskana w ciągu 2 miesięcy i utrzymana)	Brak	3,33 [^]	3,8	U wszystkich <3	Brak PMR (4 pts), Brak POAD (1 pt), brak zaburzeń wzroku (2 pts), brak chromania żuchwy (1 pt), brak objawów czaszkowych (1 pt)
Unizony 2012	7,8 (4-12)	TA: 2 GCA: 7, TA: 2, PMR: 1	TCZ i.v. +GKS TCZ i.v.+GKS	U 1 pacjenta U wszystkich 10 pts i utrzymana przez okres leczenia TCZ	1 Brak Brak	6,25 4,1 (0; 10,7); u wszystkich docelowo s6 (u 3 pts GCA GKS zakończone)	ok.3,75 6,7 7,9	U wszystkich <3 4,5 2,3	Brak chromania kończyn - -
Loricera 2014a	11,8 ± 6,6	GCA: 7 9: (7 TA, nawrotowe zapalenie wielochrzęstkowe:1, zapalenie tętnic związane ze	TCZ i.v.+GKS TCZ i.v.+GKS	- -	- -	3,9 (0; 10); u 3 pts GKS zakończone, redukcja u wszystkich 4,4 (0; 10), u 3 pts GKS zakończone	5,7** (2; 17) 5,2** (2; 13)	1,1** (<0,1; 5,4) 0,1** (<0,1; 0,2)	5 pts bezobjawowych po 3 miesiącach; 1 pt łagodna astenia, 1 pt – chromanie dolnych kończyn -

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

Okres obserwacji, Badanie	średnia (zakres) [miesiące]	N [pts]	Interwencja	Remisja całkowita	Nawrót/zaostrezenie	Dawka GKS, średnia (zakres/SD) [mg/d]	OB średnia (zakres/SD) [mm/h]	CRP, średnia (zakres/SD) [mg/l]	Inne
zwłóknieniem zaotrzewnowym: 1)									
Loricera 2014b	9*, 12,8** (3-45)	22 (GCA)	TCZ i.v +GKS	17 (77**) – utrzymana kliniczna remisja; 19 (86**) – utrzymana klin. poprawa	Utrata wzroku (2 pts), exitus (1 pt)	5 (2,5; 10)*; u 4 pts GKS zakończone	15,6** [2; 97]; mediana: 12 [2; 20]	0,8** [<0,1; 5,4]; mediana: 0,2 [0,1; 0,9]	Z 16 pts z PMR u 15 pts poprawa
Evans 2016	34 (1-52)	8 (GCA)	TCZ i.v +GKS (1 pt dod lec TCZ s.c.+GKS)	ITAS: przed lecz: od 4 do 19 pkt Po lecz u wszystkich 0 pkt	-	4,7** (0; 20), u 2 pts GKS zakończone	-	2,5** [<1; 7]	-
Regent 2016	13* (1-48)	34	TCZ i.v +GKS	Poprawa kliniczna u wszystkich, choć u 6 pts łagodne objawy GCA	U 8/23 pts [^] , u 0 pts którzy rozpoczęli TCZ wcześniej <3 m- ce GCA ^{^^^}	10,3 (8,3)	-	1,5 (SD: 1,8)	Z 11 pts z PMR u 10 poprawa, z 16 pts z bólem głowy –u 15 pts poprawa; z 26 pts z astenią u 24 pts poprawa
Vinicki 2016&	59,6 (SD: 27,2)	5 (GCA****)	TCZ i.v +GKS (3); ETN+GKS (1); IFX+GKS (1)	3 (100**)&&	1 pt leczony ETN	2,5** (0; 7,5); u 2 pts GKS zakończone	17**	1,9**	-
2016&		5 (TA****)	TCZ i.v +GKS (1); IFX +GKS (4)	1 (100)&&	0 (0)	5	12 (9)	2 (3,1)	-

*Mediana (zakres)

**Średnia obliczona na podstawie dostępnych danych

*** 3 leczonych TCZ, 1 leczony IFX, 1 leczony ETN

**** 4 leczonych IFX, 1 leczony TCZ;

^bez uwzględnienia 2 pts u których wogóle nie stosowano GKS;

^^na 23 pacjentów którzy przeszli TCZ: zgodnie z planem (20 pts) i z powodu AEs (3 pts);

^^^u 5/8 pts ponownie rozpoczęto leczenie TCZ z dobrą odpowiedzią kliniczną i biologiczną;

&wyniki prezentowano jedynie dla Pts leczonych TCZ;

&Trwała remisja definiowana jako brak aktywności choroby w okresie 6 miesięcy przy otrzymaniu PRE w dawce <10 mg/d

łącznie na podstawie powyższych serii przypadków analizowano 86 pts z GCA leczonych tocilizumabem. Po przeanalizowaniu charakterystyk wyjściowych pacjentów stwierdzono, że 7 pacjentów z GCA z badania Loricera 2014a zostało uwzględnionych również w serii Loricera 2014b, zatem łącznie analiza obejmuje 79 różnych pacjentów z GCA leczonych TCZ.

W badaniu Seitz 2011 leczenie TCZ i.v. w okresie 4,3 miesiąca pozwoliło na uzyskanie remisji całkowitej u wszystkich pacjentów z GCA oraz na redukcję dawek GKS bez nawrotów GCA, jak i zmniejszenie OB i CRP oraz redukcje objawów początkowych (chromanie żuchwy, zaburzenia wzroku, PMR etc). Dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji 8,3 miesiące odnotowano, że 3 pacjentów z GCA wciąż stosuje terapię TCZ i.v. i pozostaje w remisji całkowitej, a 2 pts z GCA przerwało leczenie w 7 miesiącu z uwagi na uzyskanie remisji i brak nawrotu choroby (odpowiedź na leczenie).

W badaniu Unizony 2012 remisję uzyskano i utrzymano również u wszystkich pacjentów z GCA przez cały okres leczenia tocilizumabem. Dawki GKS zredukowano u wszystkich 7 pacjentów docelowo do dawki 6 mg/d lub mniejszej bez wystąpienia nawrotów/zaostrezenia, przy czym u 3 pts z GCA całkowicie odstawiono GKS na końcu okresu obserwacji. Poprawa kliniczna u pacjentów z GCA leczonych TCZ widoczna jest również w normalizacji parametrów OB (z średniej wartości 42 mm/h na baseline do wartości 6,7 mm/h po leczeniu) i CRP (z 19 mg/l na baseline do wartości 4,5 mg/l).

U wszystkich 7 pacjentów z GCA badania Loricera 2014a zredukowano dawki GKS do średniej wartości 3,9 mg/d, przy czym u 3 pts docelowo odstawiono GKS w okresie obserwacji. Zastosowana terapia pozwoliła całkowicie zlikwidować objawy u 5 pts, a u pozostałych dwóch pacjentów pozostały takie objawy jak łagodna astenia i chromanie dolnych kończyn. Parametry OB i CRP zostały skutecznie zredukowane odpowiednio ze średnich poziomów 43 mm/h i 4,6 mg/l na wyjściu do 5,7 mm/h i 1,1 mg/l na końcu obserwacji. Stwierdzono na podstawie charakterystyk wyjściowych, że pacjenci z GCA zostali również uwzględnieni w badaniu Loricera 2014b.

Analizując wyniki skuteczności 22 pacjentów z GCA w badaniu Loricera 2014b remisję kliniczną uzyskano i utrzymano u 17 pacjentów (77%), przy czym kliniczną poprawę utrzymano u 19 pacjentów (86%) leczonych tocilizumabem dożylnie. Dawki GKS zredukowano u wszystkich pacjentów do średniej wartości 5 mg/d względem średniej wartości wyjściowej 26,3 mg/d, przy czym u 4 pacjentów GKS zostało zredukowane do 0 mg/d. Poprawa kliniczna widoczna jest również w redukcji parametrów OB i CRP z średniej wartości wyjściowej odpowiednio: 51,7 mm/h oraz 5,2 mg/l do wartości średniej końcowej 15,6 mm/h i 0,8 mg/l, świadczą o redukcji procesów zapalnych. Spośród 16 pacjentów GCA, u których wyjściowo odnotowano objawy PMR ich brak po leczeniu tocilizumabem odnotowano u 15 pacjentów (94%).

Skuteczność tocilizumabu w badaniu Evans 2016 oceniano jako liczbę punktów w skali ITAS 2010 – walidowanego narzędzia do oceny LVV, w którym u wszystkich 8 pacjentów z GCA odnotowano redukcję liczby punktów ITAS do zera z wartości wyjściowych które wahały się od 4 do 19 punktów. Dawki GKS zmniejszono w badaniu u wszystkich

pacjentów z średniej wartości wyjściowej wynoszącej 24,6 mg/d do średniej wartości końcowej 4,7 mg/d, przy czym u 2 pacjentów całkowicie odstawiono GKS w raportowanym okresie obserwacji. Parametr CRP również uległ redukcji po leczeniu tocilizumabem z średniej wartości 70,3 mg/l do wartości średniej 2,5 mg/l.

W wielośrodkowym badaniu Regent 2016 również potwierdzono skuteczność leczenia tocilizumabem i.v. u wszystkich 34 analizowanych retrospektywnie pacjentów z GCA, choć u 6 z nich wciąż obserwowano łagodne objawy choroby. Średnie dawki GKS zredukowano z 26,3 mg/d do 10,3 mg/d, przy czym u 14 pacjentów (41%) do wartości ≤ 5 mg/d. Parametr CRP również zredukowano z wartości średniej wyjściowej 40,3 mg/l do 1,5 mg/l po leczeniu tocilizumabem w analizowanym okresie obserwacji. Poprawę względem objawów tj. PMR, ból głowy i astenia zaobserwowano po terapii TCZ i.v. u odpowiednio u 91%, 94% i 92% pacjentów.

W serii przypadków Vinički 2017 jedynie 3 pacjentów z GCA było leczonych tocilizumabem, i u wszystkich tych pacjentów odnotowano trwałą remisję definiowaną jako brak aktywności choroby w okresie 6 miesięcy przy otrzymaniu PRE w dawce < 10 mg/d. Dawki GKS zredukowano u wszystkich pacjentów, w tym u 2 pacjentów do 0 mg/d. Podobnie i w tej serii odnotowano redukcję parametrów OB i CRP z wartości w zakresie od 30 do 95 mm/h do 14 do 20 mm/h oraz od 5 do 19 mg/l do 0 do 3,7 mg/l u 3 pacjentów z GCA.

5. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych. Celem tej dodatkowej oceny bezpieczeństwa powinno być zidentyfikowanie zdarzeń i działań niepożądanych produktu leczniczego, ich ocena m.in. pod względem częstości występowania i istotności klinicznej oraz porównanie profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej z profilem bezpieczeństwa komparatora.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy rozważyć rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, zarówno w zakresie populacji pacjentów, interwencji (inny schemat dawkowania, inna droga podania leku), jak i metodyki włączonych badań, w przypadku, gdy dane pochodzące z badań włączonych do analizy skuteczności nie są wystarczające.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa tocilizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

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>];
- WHO-Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego RoActemra [28].

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej, z uwagi na poszerzoną populację (np. LVV), inny sposób podania ocenianej interwencji (i.v.), jak i inny typ badania (serie przypadków). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono zatem, randomizowane badania kliniczne, jak i serie przypadków, które dotyczyły także tocilizumabu podawanego dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg. u pacjentów z GCA: badanie RCT - *Villiger 2016* [34], serie przypadków: *Seitz 2011* [21], *Unizony 2012* [22], *Loricera 2014a* [23], *Loricera 2014b* [24], *Evans 2016* [25], *Regent 2016* [26], *Vinicki 2017* [27].

5.2. Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [28]

Ogólnie profil bezpieczeństwa tocilizumabu został podsumowany w oparciu o dane od 4158 pacjentów eksponowanych na TCZ w badaniach klinicznych (N=4009 – reumatoidalne zapalenie stawów (RZS); N=149 – GCA). Profil ten pozostaje podobny i nieodróżniony. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AlAT. A najcięższe działania niepożądane obejmowały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych na RZS i GCA leczonych tocilizumabem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane występujące u chorych na RZS i GCA leczonych produktem RoActemra® [28]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukopenia, neutropenia	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia narządu wzroku	-	Zapalenie spojówek	-
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.

Bezpieczeństwo podskórnie podawanego tocilizumabu u chorych na GCA oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z GCA. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjento-lat w populacji leczonej produktem RoActemra® wyniósł 138,5 pacjento-lat w 12-miesięcznej fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślełą próbą.

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach przyjmujących produkt RoActemra® był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa przedstawionym w Charakterystyce Produktu RoActemra® (patrz tabela powyżej).

Tabela 13. Wybrane zdarzenia niepożądane u chorych na GCA otrzymujących tocilizumab s.c. w oparciu o badanie WA28119 zgodnie z CHPL [28]

Zdarzenie niepożądane	Charakterystyka	
Zakażenia	Częstość występowania zakażeń/ciężkich zakażeń była wyważona pomiędzy grupą otrzymującą produkt RoActemra® raz na tydzień (200,2/ 9,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat), a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (156,0/ 4,2 zdarzenia na 100 pacjento-lat) i grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniowym leczeniem malejącymi dawkami prednizonu (210,2/ 12,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat).	
Reakcje w miejscu iniekcji	Łącznie 6% (6/100) pacjentów w grupie TCZ podawanego raz w tygodniu zgłaszało występowanie działania niepożądanego w miejscu podskórnego wstrzyknięcia leku. Żadna z reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie była zgłaszana jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub zdarzenie wymagające zakończenia leczenia.	
Immunogenność	W grupie otrzymującej produkt RoActemra® podskórnie raz w tygodniu u jednego pacjenta wykryto przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi RoActemra®, jednak nie były to przeciwciała przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE. U tego pacjenta nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ani reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku.	
Granulocyty obojętne	Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym nastąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętne do wartości poniżej $1 \times 10^9/L$ u 4% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt RoActemra® raz w tygodniu. Takie zmniejszenie nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.	
Nieprawidłowości hematologiczne	Płytki krwi	Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem RoActemra® u jednego pacjenta (1%, 1/100) z grupy otrzymującej podskórnie produkt RoActemra® raz w tygodniu wystąpiło pojedyncze przejściowe zmniejszenie liczby płytek krwi do $<100 \times 10^3/\mu L$ bez powiązanych z nim zdarzeń krwawienia. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.
	Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych	Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem RoActemra® zwiększenie aktywności AlAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 3% w grupie otrzymującej podskórnie produkt RoActemra® raz w tygodniu w porównaniu z 2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu. Zwiększenie aktywności AspAT $>3 \times$ GG wystąpiło u 1% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt RoActemra® raz w tygodniu w porównaniu z żadnym pacjentem z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.
	Parametry gospodarki lipidowej	Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem RoActemra® u 34% pacjentów w grupie TCZ s.c. podawanego raz w tygodniu wystąpiło trwałe zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), przy czym u 15% pacjentów wystąpiło trwałe zwiększenie frakcji LDL do $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

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

Tabela 14. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w związku z stosowaniem tocilizumabu (zgodnie z CHPL) [28]

Zdarzenie niepożądane	Charakterystyka
Identyfikowalność	W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny zostać jasno zapisane (lub odnotowane) w dokumentacji pacjenta.
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 pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne takie jak RoActemra®, chorych na umiarkowaną lub ciężką postać RZS lub GCA, gdyż objawy i symptomy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone z powodu stłumienia 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>Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra® powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). Pacjenci 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®. 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
	<p>W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości podawanie produktu RoActemra® należy natychmiast przerwać, rozpocząć odpowiednie leczenie i zrezygnować ze stosowania tocilizumabu.</p>
Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby	<p>W trakcie leczenia produktem RoActemra®, 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.</p>
Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych	<p>W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem RoActemra® zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra® podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat-MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie innych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra® u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra® pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą > 5 x GGN. U chorych na RZS i GCA aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w oparciu o aktywności transaminaz. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT > 3–5 x GGN należy przerwać leczenie lekiem RoActemra.</p>
Zaburzenia hematologiczne	<p>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 RoActemra®, 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 RoActemra® 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 $< 50 \times 10^3/\mu l$.</p> <p>Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu RoActemra® dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń. U chorych na RZS i GCA 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.</p>
Parametry gospodarki lipidowej	<p>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.</p> <p>U chorych na RZS i GCA ocenę parametrów lipidowych należy wykonywać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra®. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.</p>
Zaburzenia neurologiczne	<p>Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu RoActemra® do powodowania ośrodkowej demielinizacji.</p>

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, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, 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.
GCA	Produkt RoActemra® w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

5.3. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URLP

5.3.1. FDA

Poza odnalezionymi dokumentami FDA: „Cross discipline team leader review BLA 125472- Center for drug evaluation and Research” [29], „Summary review BLA125276/S049 – Center for drug evaluation and research”[30], „Pharmacology review(s) BLA125472_center for drug evaluation and research” [31] oraz dokumentem „BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS)”[32], 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, nie odnaleziono nowszych alertów zwłaszcza dotyczących bezpieczeństwa tocilizumabu w ocenianej jednostce chorobowej.

Główne ostrzeżenia w dokumencie z 2013 roku [32] dotyczyły:

- Ciężkich zakażeń;
- Perforacji przewodu pokarmowego;
- Reakcji nadwrażliwości w tym reakcji anafilaktycznej;
- Chorób wątroby lub zaburzeń czynności wątroby;
- Odchyień parametrów laboratoryjnych (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie parametrów lipidowych we krwi);
- Nowotworów;

- Zaburzeń demielinizacyjnych.

Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem leku Actemra® pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu RoActemra® [28].

5.3.2. EMA

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

5.3.3. URPLWMI PB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB) zamieszczono komunikat bezpieczeństwa z dnia 2 grudnia 2010 roku dotyczący wystąpienia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem pacjenta z rozpoznaniem RZS po leczeniu tocilizumabem (RoActemra®) podawanego we wlewie dożylnym [33]. 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. Nie odnaleziono żadnych nowych danych w ramach bezpieczeństwa tocilizumabu w podaniu podskórnym u pacjentów z GCA.

5.3.4. WHO-UMC

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego podskórnie, czy dożylnie na stronie WHO-Uppsala Monitoring Center.

5.4. Dane pochodzące z opublikowanych badań RCT nieuwzględnionych w analizie głównej

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT II fazy: *Villiger 2016* [34], będące jednośrodkowym badaniem klinicznym z podwójnym zaślepieniem, w którym efektywność kliniczną tocilizumabu podawanego w postaci dożylnej w dawce 8 mg/kg co 4 tygodnie porównywano z placebo w leczeniu pacjentów z GCA. W obu ramionach terapeutycznych dodatkowo podawano doustny GKS (prednizolon) w dawce początkowej 1 mg/kg/d a następnie zredukowanej zgodnie z zaplanowanym schematem aż do zaprzestania GKS. Eksperyment *Villiger 2016* został zaprojektowany na okres 52 tygodni, w którym 13 infuzji tocilizumabu podano w odstępach co 4 tygodniowych. 30 pacjentów poddano randomizacji do dwóch grup w stosunku 2:1: TCZ i.v.+GKS (20 pts) i PL+GKS (10 pts).

Omawiana randomizowana próba kliniczna nie została uwzględniona w analizie głównej ze względu na odmienną drogę podania tocilizumabu oraz zastosowany GKS – prednizolon.

Szczegółowa charakterystyka badania *Villiger 2016* z opisem metodyki, kryteriów włączenia/wykluczenia z badania, charakterystyką wyjściową pacjentów, charakterystyką interwencji oraz definicjami analizowanych punktów końcowych, została przedstawiona w załączniku 9.4.1.

5.4.1. Ocena bezpieczeństwa – Villiger 2016

Analiza bezpieczeństwa została przedstawiona na populację safety, która była równa populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup terapeutycznych. W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dla ocenianych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa w postaci częstości występowania: zgonów, przerwania badania ogółem oraz z powodu AEs, zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz odchyień parametrów laboratoryjnych w 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa w 52 tygodniowym okresie obserwacji; TCZ i.v.+GKS vs PL+GKS (Villiger 2016)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*
Ciężkie zdarzenia niepożądane**					
≥1 SAE	TCZ i.v.+GKS	20	7 (35*)	0,54 (0,12; 2,52)	-
	PL+GKS	10	5 (50*)		
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	TCZ i.v.+GKS	20	1 (5*)	0,21 (0,02; 2,67)	-
	PL+GKS	10	2 (20*)		
Zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego	TCZ i.v.+GKS	20	3 (15*)	1,59 (0,14; 17,56)	-
	PL+GKS	10	1 (10*)		
Złamanie osteoporotyczne	TCZ i.v.+GKS	20	0 (0)	0,23 (0,01; 4,72)	-
	PL+GKS	10	1 (10*)		
Ból pleców	TCZ i.v.+GKS	20	0 (0)	0,23 (0,01; 4,72)	-
	PL+GKS	10	1 (10*)		
Hiperglikemia i miopatia związane z GKS	TCZ i.v.+GKS	20	1 (5*)	0,21 (0,02; 2,67)	-
	PL+GKS	10	2 (20*)		
Choroba zakaźna	TCZ i.v.+GKS	20	1 (5*)	2,63 (0,06; 116,77)	-
	PL+GKS	10	0 (0)		
Choroba skóry	TCZ i.v.+GKS	20	1 (5*)	2,63 (0,06; 116,77)	-
	PL+GKS	10	0 (0)		
Zdarzenia niepożądane^					
≥1 AE	TCZ i.v.+GKS	20	15 (75)	1,29 (0,24; 6,96)	-
	PL+GKS	10	7 (70)		
Zgon					
Zgon	TCZ i.v.+GKS	20	0 (0)	0,23 (0,01; 4,72)	-
	PL+GKS	10	1 (10*)		
Przerwanie badania					
Ogółem	TCZ i.v.+GKS	20	2 (10*)	0,11 (0,02; 0,76)	3 (2; 16)
	PL+GKS	10	5 (50*)		
Z powodu AEs	TCZ i.v.+GKS	20	2 (10*)	1,00 (0,08; 12,56)	-
	PL+GKS	10	1 (10*)		

		Parametry laboratoryjne					
	Parametr	Interwencja	N	n (%) na wyjściu	n (%) w 52 tyg.	OR (95% CI)*	
Nieprawidłowe poziomy transaminaz	ALAT>70 U/l [kobiety] lub >100 U/l [mężczyźni]	TCZ i.v.+GKS	20	0 (0)	2 (10)	0,44 (0,05; 3,74)	
		PL+GKS	10	1 (10)	2 (20)		
	AspAT>70 U/l [kobiety] lub >100 U/l [mężczyźni]	TCZ i.v.+GKS	20	0 (0)	2 (10)	4,43 (0,11; 175,59)	
		PL+GKS	10	1 (10)	0 (0)		
	Leukopenia (liczba leukocytów <3,5 x 10 ⁹ /l)		TCZ i.v.+GKS	20	1 (5)	6 (30)	3,86 (0,40; 37,58)
			PL+GKS	10	0 (0)	1 (10)	
Neutropenia (liczba neutrofilii <1,6 x 10 ⁹ /l)		TCZ i.v.+GKS	20	0 (0)	4 (20)	8,68 (0,24; 317,24)	
		PL+GKS	10	0 (0)	0 (0)		
Trombocytopenia (liczba płytek krwi <140 x 10 ⁹ /l)		TCZ i.v.+GKS	20	0 (0)	5 (25)	1,33 (0,21; 8,49)	
		PL+GKS	10	0 (0)	2 (20)		
Nieprawidłowe poziomy lipidów	Cholesterol >5,2 [mmol/l]	TCZ i.v.+GKS	20	9 (45)	18 (90)	9,00 (1,33; 61,14) [^]	
		PL+GKS	10	3 (30)	5 (50)		
	Triglicerydy >1,7 [mmol/l]	TCZ i.v.+GKS	20	2 (10)	9 (45)	0,82 (0,18; 3,74)	
		PL+GKS	10	0 (0)	5 (50)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych z częstości końcowych

[^]NNH=3 (95% CI: 2; 15)

Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa tocilizumabu i.v. nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem a także w ocenie odchyień parametrów laboratoryjnych. Wykazano jednak istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej tocilizumabem i.v. w ocenie przerwania badania ogółem (OR = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,76), choć w ocenie przerwania badania wskutek AEs częstości w obu grupach były podobne dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS.

5.5. Dane pochodzące z badań serii przypadków

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 badań serii przypadków, które dotyczyły oceny tocilizumabu podawanego dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg: *Seitz 2011 [21]*, *Unizony 2012 [22]*, *Loricera 2014a [23]*, *Loricera 2014b [24]*, *Evans 2016 [25]*, *Regent 2016 [26]*, *Vinicki 2017 [27]*. Szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono w załączniku 9.5. Z uwagi na chorobę rzadką – GCA, oraz stosunkowo długie okresy obserwacji zastosowane w tych badaniach jednoramiennych postanowiono zaprezentować wyniki dotyczące bezpieczeństwa tocilizumabu w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa niniejszego przeglądu. Poniżej w tabeli zebrano wyniki z zakresu bezpieczeństwa TCZ stosowanego dożylnie.

Tabela 16. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa TCZ i.v. na podstawie badań serii przypadków

Badanie	Okres obserwacji, średnia (zakres) [miesiące]	N	AEs	Przerwanie badania/leczenia	Zgony	Odchylenia parametrów laboratoryjnych
	4,3 (3-7)		Brak AEs	Brak	Brak	Wzrost stężenia cholesterolu w surowicy (2 pts) [^]
Seitz 2011	8,3	7 (GCA: 5, TA: 2)	-	3 pts z GCA ciągle na terapii TCZ, Przerwania TCZ: 2 pts z GCA (remisja bez nawrotu); 2 pts TA (nawrót i brak zgody)	Brak	-
Unizony 2012	7,8 (4-12)	10 (GCA: 7, TA: 2, PMR: 1)	Brak reakcji związanych z infuzją, brak powikłań infekcyjnych oraz perforacji układu żołądkowo-jelitowego, leukopenia i neutropenia (4 pts), łagodne zapalenie błony śluzowej (4 pts) niewydolność nadnerczy (1 pt GCA)	1 pt z PMR przerwał TCZ wskutek uszkodzenia wątroby; 1 pt z GCA przerwał TCZ (potem nawrót)	1 pt (GCA) – nie związana z leczeniem	Max wart. AspAT 43 – 92 U/l AIAT 50 i 74 U/l (nie spowodowały przerwania leczenia czy modyfikacji dawki)
Loricera 2014a	11,8 ± 6,6	16 (TA: 7, GCA: 7, nawrotowe zapalenie wielochrzęstkowe: 1, zapalenie tętnic związane zezwłóknieniem zaotrzewnowym: 1)	Ciężkie (4 pts): Trombocytopenia (1 pt z TA), hipotensja (1 pt z GCA), zapalenie płuc (1 pt z GCA), poważna neutropenia (1 pt z GCA)	1 pt (GCA) przerwał leczenie z powodu AEs (neutropenia)	Brak	-
Loricera 2014b	9*, 12,8** (3-45)	22 (GCA)	AEs (6 pts): Neutropenia (2 pts, 1 pt - poważna), łagodna hipotensja infuzyjna (1 pt), infekcyjne zakażenie wirusem	4 pts (przerwanie badania/leczenia) w tym zgon	1 pt (udar)	-

Badanie	Okres obserwacji, średnia (zakres) [miesiące]	N	AEs	Przerwanie badania/leczenia	Zgony	Odchylenia parametrów laboratoryjnych
Evans 2016	34 (12-52)	8 (GCA)	Ropniak (1 pt), Neutropenia (1 pt)	-	brak	-
Regent 2016	13* (1-48)	34	U 6 pts AEs możliwie związane z TCZ: neutropenia (3 pt, u 1 pt ciężka), cytopenia wątroby (1 pt); u 2 pts komplikacje infekcyjne (gruźlicze zapalenie ośrodkowego układu krążenia i szok septyczny)	Przerwanie leczenia u 23 pts (u 20 pts planowo; u 3 pts z powodu AEs (neutropenia i cytopenia wątroby oraz 1 pt – zgon)	U 1 pt (szok septyczny)	U 1 pt poziom transaminazy > 10x GGN
Vinicki 2016	59,6 (SD: 27,2)	10 (GCA: 5*** (3 pts lecz TCZ), TA: 5**** (1 pt TCZ))	Nawracające infekcje (1 pt TA z IFX), anafilaksja (1 pt GCA z IFX), łagodna neutropenia (1 pt TA z TCZ i 1 pt GCA z TCZ);	1 pt TA leczony IFX (nawracająca infekcja); 1 pt GCA leczony ETN (trwała remisja); 1 pt GCA (AEs) i 1 pt GCA - zgon	1 pt z GCA (nie związany z terapią)	-

*Mediana (zakres)

**Średnia obliczona na podstawie dostępnych danych

*** 3 leczonych TCZ, 1 leczony IFX, 1 leczony ETN

**** 4 leczonych IFX, 1 leczony TCZ;

^nie związany z terapią wzrost

6. 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 w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [1]).

- Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba odnalezionych dowodów naukowych dla przyjętych kryteriów PICOS, z uwagi na nowo zarejestrowane wskazanie (GCA w 2017 r.) dla podskórnie podawanego tocilizumabu.
W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wyłącznie 1 badanie randomizowane spełniające kryteria włączenia do analizy głównej *GiACTA*. Jednak należy zaznaczyć, iż badanie to cechuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną gdyż zostało przeprowadzone na stosunkowo dużej próbie (N=251) mając na uwadze analizowaną rzadką jednostkę chorobową i w wystarczająco długim okresie obserwacji (52 tygodnie). Aktualnie w trakcie trwania jest faza extension tego badania *GiACTA*, która prowadzona jest w schemacie *open-label* (104 tygodnie), której wyniki zostaną wkrótce opublikowane. Należy zaznaczyć że badanie *GiACTA* jest największym jak dotąd badaniem randomizowanym obejmującym pacjentów z GCA. Ponadto, odnaleziono inne dowody naukowe dla tocilizumabu podawanego dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg. u pacjentów z GCA: badanie RCT *Villiger 2016* [34], serie przypadków: *Seitz 2011* [21], *Unizony 2012* [22], *Loricera 2014a* [23], *Loricera 2014b* [24], *Evans 2016* [25], *Regent 2016* [26], *Vinicki 2017* [27], które dotyczyły innej niż wnioskowana drogi podania tocilizumabu, zatem zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz w dodatkowej analizie efektywności praktycznej (badania *case-series*).
- Metodyka badania *GiACTA* zakładała w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego uzyskanie trwałej remisji dla porównania ocenianej interwencji z prednizonem w dawce zredukowanej w krótszym 26-tygodniowym okresie obserwacji (PL+GKS_26); na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono również dane dla tego samego punktu końcowego czyli trwałej remisji lecz dla porównania TCZ+GKS z wybranym komparatorem (PL+GKS_52), który w metodyce badania stanowił główny drugorzędowy punkt końcowy;
- Ze względu na sposób przedstawienia danych dla punktów końcowych takich jak OB i stężenie CRP (prezentowanych w postaci median (IQR)) nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników dla tych punktów końcowych;
- W badaniu *Villiger 2016*, uwzględnionym w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, stosowano jako GKS prednizolon, który nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej (z uwagi na brak jego finansowania w GCA), jednak może być stosowany zamiennie z prednizonem zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było porównanie efektywności klinicznej tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej w dawce 162 mg/tydzień początkowo wraz z terapią GKS oraz w monoterapii u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, z glikokortykosteroidami podawanymi doustnie w dawce zredukowanej zgodnie z praktyką kliniczną.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach Cochrane Collaboration [4], wytycznych AOTMiT [2] 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 [3].

Wyszukiwanie

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno, jak do tej pory największe w populacji GCA roczne badanie RCT (*GiACTA*) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej początkowo z GKS z redukcją dawki w okresie 26 tygodni, a następnie w monoterapii z GKS w dawkach zredukowanych w okresie 52 tygodni w leczeniu dorosłych pacjentów z GCA.

Choć w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, jak również badań analizujących TCZ s.c. w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań obserwacyjnych IV fazy, przy poszerzonych kryteriach PICOS dla populacji i interwencji oraz typu badania sugerowanych przez analityków (pacjenci z LVV, TCZ podawany s.c. lub i.v. oraz prednizon lub prednizolon, badania obserwacyjne), odnaleziono 4 przeglądy systematyczne oraz jedno badanie randomizowane i 7 serii przypadków, które włączono do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i dodatkowej analizy skuteczności praktycznej (badania typu *case series*).

Uzasadnienie wyboru komparatora

Podjmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję, oraz technologie opcjonalne finansowane w Polsce. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano GKS – prednizon podawany doustnie początkowo w dawce 20 – 60 mg/d, a następnie w dawce zmniejszanej zgodnie ze schematem stosowanym w praktyce klinicznej do całkowitego odstawienia GKS. Prednizon jest jedynym finansowanym w Polsce w terapii GCA glikokortykosteroidem, który jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne jako standardowe leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic [1].

Wiarygodność zewnętrzna

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku oraz wskazaniem zawartym w proponowanym programie lekowym – „*Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic*” [1].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizowaną w przeglądzie populację, w oparciu o wyniki wiarygodnego, randomizowanego badania rejestracyjnego dla tocilizumabu s.c. (*GiACTA*), stanowią dorośli pacjenci w wieku ≥ 50 r.ż. z aktywną postacią GCA w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania, nieleczeni wcześniej (nowo zdiagnozowani) lub z nawrotem/zaostreniem choroby (w tym pacjentów którzy wcześniej usykali remisję po której wystąpiło zaostrenie oraz którzy nie usykali remisji od momentu diagnozy), u których stwierdzono podniesione poziomy OB związane z GCA w wywiadzie. W związku z powyższym, docelowa populacja pacjentów, w której miałyby być stosowany tocilizumab s.c. w ramach wnioskowanego programu lekowego jest zgodna z analizowaną w niniejszym przeglądzie.

Kryteria włączenia pacjentów do badania *GiACTA* zostały szczegółowo sprecyzowane.

[REDAKTOWANE] zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego RoActemra® TCZ s.c. powinien być podawany jeden raz na tydzień w dawce 162 mg, niezależnie od masy ciała pacjenta. Ponadto, leczenie tocilizumabem wymaga równoczesnego podawania glikokortykosteroidu początkowo w dawkach 20 – 60 mg/d, a następnie w dawce redukowanej w 26-tygodniowym okresie do całkowitego zaprzestania stosowania GKS (prednizonu). W badaniu *GiACTA* w grupie ocenianej interwencji tocilizumab podawany był podskórnie w dawce 162 mg raz na tydzień początkowo w skojarzeniu z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg/d, a następnie z PRE w dawce redukowanej w 26-tygodniowym okresie do zaprzestania terapii GKS, po czym w monoterapii. Zastosowana interwencja w badaniu *GiACTA* jest zgodna ze schematem dawkowania tocilizumabu podawanego podskórnie zaprezentowanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W badaniu *GiACTA* podczas 6 tygodni skryningu pacjenci mogli i stosowali GKS, co zgodne jest z etyką i standardami postępowania. Na wyjściu (baseline) 48% pacjentów w grupie TCZ+GKS i 49% w grupie komparatora stosowało GKS w dawce >30 mg/d, pozostali stosowali dawki ≤ 30 mg/d, zatem można stwierdzić, że u większości minimalny okres 4 tygodni stosowania GKS w wysokich dawkach został spełniony.

Okres obserwacji w badaniu *GiACTA* wynosi 52 tygodni (faza *double blind*) – analiza główna oraz 104 tyg. (faza *open label extension*) – w trakcie realizacji. Przedstawione okresy obserwacji w badaniu możemy uznać za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku. Zaprezentowana w badaniu *GiACTA* liczebność próby była wysoka (N=251). Należy dodać, że mimo że GCA jest chorobą rzadką, omawiana

próba kliniczna jest największą do tej pory randomizowaną próbą przeprowadzoną w populacji pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

Wiarygodność wewnętrzna

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

Metodyka zastosowana w badaniu *GiCATA* zgodnie z kryteriami *Cochrane Collaboration* zapewnia redukcję lub uniknięcie błędu selekcji (*selection bias*) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędu przeprowadzenia (*performance bias*), błędu pomiaru (*detection bias*), błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*), czy błędu związanego z wybiórczym raportowaniem wyników badania (*reporting bias*). Zatem badanie włączone do analizy głównej charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną. Również w skali Jadad uzyskało ono 5 punktów na 5 możliwych. 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 specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego, dowody i inne źródła naukowe [1]. Wyniki w badaniu *GiACTA* przedstawiane są dla istotnych klinicznie punktów końcowych oceniających objawy i aktywność choroby: trwała remisja, nawrót/zaostrenie choroby, czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu choroby, oraz inne z zakresu skuteczności tj. jakość życia, skumulowana dawka prednizonu, terapia ratunkowa PRE, przeciwciała przeciw TCZ, a także punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, przerwanie badania, zgon.

Wyniki dla wszystkich punktów końcowych przedstawiono dla populacji ITT z wyjątkiem jakości życia i przeciwciał przeciw TCZ, oraz oceny parametrów OB i CRP.

Profil bezpieczeństwa tocilizumabu został uzupełniony także o dostępne komunikaty ze stron EMA, FDA, URPL, czy WHO-UMC. Ponadto, w ChPL podkreślono, iż profil bezpieczeństwa produktu RoActemra oparty o dane z badań klinicznych (RZS N=4009; GCA N=149) w tych wskazaniach pozostaje podobny i niezróżnicowany.

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

8. WNIOSKI

8.1. Wnioski z analizy głównej

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia do analizy (*GiACTA*), którego wyniki przedstawiono w publikacji *Stone 2017* [13]. W tym wieloośrodkowym badaniu III fazy porównano m.in. efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. podawanego w schemacie: 162 mg/tydzień w połączeniu z prednizonem w dawce redukowanej w 26-tygodniowym okresie, z placebo podawanym z prednizonem w dawce redukowanej w 26-tygodniowym okresie (PL+GKS_26) oraz z placebo podawanym z prednizonem w dawce redukowanej w 52-tygodniowym okresie czasu (PL+GKS_52) w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 50 lat) z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) w okresie 52 tygodni. Należy jednak zauważyć, że w przypadku leczenia GKS schemat redukcji GKS stosowany w praktyce klinicznej obejmuje wydłużony okres 52 tygodni, a schemat z 26-tygodniową redukcją GKS nie jest stosowany w praktyce. Zatem prezentowane w analizie głównej wyniki dotyczą porównania analizowanej interwencji z PL+GKS_52, natomiast w ramach uzupełnienia w załączniku przedstawiono również wyniki dla drugie porównania z PL+GKS_26.

Badanie *GiACTA* jest największym jak do tej pory badaniem RCT oceniającym leczenie u pacjentów z GCA, które jest chorobą rzadką. Randomizację przeprowadzono metodą IVRS, zapewniając ukrycie kodu randomizacji, z zastosowaniem stratyfikacji względem zastosowanej dawki wyjściowej prednizonu (≤ 30 mg/d vs > 30 mg/d). W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie i podwójne maskowanie, więc zarówno pacjenci, jak i cały personel medyczny i oceniający wyniki byli zaślepieni względem leczenia i dawek stosowanych leków. Po okresie zaślepienia badanie przedłużono w schemacie otwartym (*open-label GiACTA extension*) mającym trwać 104 tygodnie (w trakcie realizacji). Badanie to jest badaniem wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego w ocenie wg *Cochrane Collaboration*).

Do badania włączano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat z nowo zdiagnozowaną aktywną postacią GCA w ciągu 6 tygodni przed włączeniem (obecność objawów czaszkowych (GCA lub PMR) oraz zwiększone stężenia reaktantów ostrej fazy w surowicy (OB lub CRP) i/lub dodatni wynik biopsji (TAB) w ciągu ostatnich 6 tygodni), jak i pacjentów z nawrotem/zaostreniem choroby. Charakterystyki pacjentów w ocenianych grupach terapeutycznych były podobne zarówno pod względem cech demograficznych jak i klinicznych.

Wszystkie oceniane punkty końcowe, poza jakością życia, przeciwciałami przeciw TCZ i parametrami laboratoryjnymi analizowano z zachowaniem populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli w populacji wszystkich pacjentów losowo przypisanych do ramion terapeutycznych w 52-tygodniowym okresie obserwacji. **Częstość uzyskania trwałej remisji była znacząco większa w grupie leczonych tocilizumabem (56%) zarówno w porównaniu do grupy PL+GKS_26 (14%), jak i grupy PL+GKS_52 (18%).** Obliczone odpowiednio ilorazy szans uzyskania trwałej remisji wyniosły dla tych porównań odpowiednio 7,82 (95% CI: 3,21; 19,06) oraz 5,94 (95% CI: 2,61; 13,50). Oszacowano, że liczba pacjentów, których należy poddać terapii TCZ+GKS, zamiast GKS by uzyskać jeden dodatkowy przypadek trwałej remisji wynosi 3 dla obu porównań. Nieskorygowane różnice punktów procentowych dla trwałej remisji między grupami wyniosły odpowiednio 42 (99,5% CI: 18; 66) oraz 38 (99,5% CI: 18; 59), i wskazywały na istotną klinicznie i statystycznie korzyść tocilizumabu +GKS względem komparatora ($p < 0,001$), nawet po rozszerzeniu kryterium definicji trwałej remisji w analizie wrażliwości.

Mediana całkowitej skumulowanej dawki prednizonu w grupie leczonej tocilizumabem podawanym podskórnym wynosiła 1862 mg w porównaniu do skumulowanej dawki 3818 mg PRE w grupie komparatora. Wartość *p* obliczona przy użyciu testu van Elteren, który stratyfikowano względem początkowej (wyjściowej) dawki prednizonu (≤ 30 mg/d vs > 30 mg/d) wskazuje na istotność statystyczną wyniku na korzyść grupy TCZ+GKS ($p < 0,001$). **Szansa zastosowania terapii ratunkowej prednizonem w grupie eksperymentalnej (TCZ+GKS) stanowi 25% tej szansy w grupie kontrolnej (PL+GKS_52).** Zatem należy leczyć dodatkowo 4 pacjentów

tiocilizumabem początkowo z prednizonem w malejących dawkach zamiast jedynie prednizonem, aby uniknąć jednego dodatkowego zastosowania terapii ratunkowej prednizonem.

W ocenie czasu do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu uzyskano również istotne statystycznie wyniki (HR= 0,39 (99% CI: 0,18; 0,82)) potwierdzające przewagę terapii TCZ z początkowo stosowanym prednizonem nad monoterapią prednizonem w malejących dawkach (w okresie 52 tygodni). Zatem ryzyko wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu jest znacznie niższe ($p=0,0001$) w grupie ocenianej interwencji (TCZ+GKS) i stanowi 39% tego ryzyka w grupie komparatora (PL+GKS_52).

W ocenie jakości życia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w ocenie komponenty fizycznej wg SF-36, dla której różnica zmian LSM punktów wyniosła 5,59 (99% CI: 0,86; 10,32). Dla komponenty psychicznej liczbowo różnica zmian LSM punktów jest również na korzyść grupy leczonej TCZ. W ocenie globalnej aktywności choroby przez pacjenta na skali VAS w grupie leczonej TCZ+GKS zmiana liczby punktów wskazuje na mniejszą aktywność GCA w porównaniu do grupy PL+GKS_52 (brak znamienności statystycznej).

Na podstawie wyników parametrów OB i CRP widoczne jest znaczne obniżenie poziomu OB z 19 mm/h do 3 mm/h i CRP z 3,67 mg/l na 0,3 mg/l w grupie leczonych tocilizumabem w porównaniu do nieco zwiększonego wskaźnika opadania erytrocytów z 20 mm/h do 24 mm/h oraz u do niemal dwukrotnego wzrostu CRP z 3,56 mg/l na 8,12 mg/l w grupie komparatora. Zmiany te są dowodem na działanie TCZ na odpowiedź reaktantów ostrej fazy procesu zapalnego.

W ocenie bezpieczeństwa terapii tocilizumabem podawanym podskórnie początkowo z GKS w zredukowanych dawkach w porównaniu do placebo podawanego z GKS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia ocenianych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem istotnie mniejszego ryzyka wystąpienia zapań (OR=0,07 (95% CI: 0,01; 0,98) w grupie ocenianej interwencji (TCZ+GKS) w 52 tygodniowym okresie obserwacji. Nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania. A najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były infekcje (ciężkie infekcje wystąpiły u 7% pacjentów leczonych TCZ i u 12% pacjentów w grupie komparatora). W czasie badania nie raportowano wystąpienia perforacji układu GI, zawału serca, zaburzeń demielinizacyjnych czy anafilaksji. U 4% pacjentów w grupie TCZ+GKS wystąpiła neutropenia stopnia 3 oraz u 2% pacjentów w każdej z ocenianych grup wystąpił wzrost poziomu ALAT również stopnia 3. **Numerycznie wyższe ryzyko występowania ciężkich AEs w grupie PL+GKS_52 może być efektem działania GKS, zważywszy, iż skumulowana dawka prednizonu w grupie placebo była około dwa razy wyższa (3818 mg) niż w grupie TCZ+GKS (1862 mg). Zatem terapia tocilizumabem, która pozwala na szybsze i bezpieczne odstawienie GKS w efekcie prowadzi do redukcji częstości występowania ciężkich AEs.** Zatem można podsumować, że profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego podskórnie w dawce 162 mg początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej jest bardzo dobry, z obserwowaną tendencją do lepszego (bezpieczniejszego) w porównaniu do glikokortykosteroidu podawanego w dawce stopniowo zredukowanej.

8.2. Wnioski z dodatkowej analizy efektywności praktycznej

Analizowana interwencja w podaniu podskórnym została w tym roku zarejestrowana w Europie w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic, więc jest od niedawna stosowana w praktyce klinicznej, co wiąże się z jeszcze ograniczoną dostępnością badań IV fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tocilizumabu. W ramach efektywności praktycznej przedstawiono dostępne dane dotyczące skuteczności terapii tocilizumabem głównie podawanym dożylnie (8 mg/kg/4 tyg) oceniane w rozszerzonej populacji pacjentów z GCA, TA lub ogólnie z zapaleniem tętnic na podstawie serii przypadków: *Seitz 2011* [20], *Unizony 2012* [21], *Loricera 2014a* [22], *Loricera 2014b* [23], *Evans 2016* [24], *Regent 2016* [25], *Vinicki 2017* [26]. Wyniki skuteczności praktycznej tocilizumabu analizowano w przypadku dostępnych danych dla populacji

z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Łącznie na podstawie powyższych serii przypadków analizowano 79 różnych pacjentów z GCA leczonych dożylnie tocilizumabem.

Tocilizumab i.v. okazał się być lekiem skutecznym w terapii pacjentów z GCA, co wykazano w analizowanych seriach przypadków poprzez uzyskanie i utrzymanie remisji u wszystkich (Seitz 2011, Unizony 2012, Vinicki 2017) lub u większości (Loricera 2014b – 77%) pacjentów z GCA. Ponadto u wszystkich pacjentów zredukowano dawki GKS, które stosowano na wyjściu do znacząco niższych, a nawet u niektórych pacjentów całkowicie odstawiono prednizon w czasie leczenia tocilizumabem. U większości pacjentów zredukowano również wszelkie objawy choroby tj. PMR, astenię, czy bóle głowy i chromianie kończyn czy zuchwy. Analizując parametry OB i CRP, których podwyższone poziomy odzwierciedlają stan zapalny, u wszystkich pacjentów leczonych TCZ i.v. obserwowano zmniejszenie tych poziomów do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych u przeważającej większości pacjentów.

8.3. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że tocilizumab podawany w postaci podskórnej co tydzień w dawce 162 mg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego RoActemra® do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT. A najcięższe działania niepożądane obejmowały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości. Należy zauważyć, że dane te pochodziły z badań w populacjach RZS (N=4009) i GCA (N=149). Bezpieczeństwo podskórnie podawanego tocilizumabu u chorych na GCA oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z GCA. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjento-lat w populacji leczonej produktem RoActemra® wyniósł 138,5 pacjento-lat w 12-miesięcznej fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślepą próbą. Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach przyjmujących produkt RoActemra® był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu RoActemra®.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania produktu RoActemra® w leczeniu pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Starsze dokumenty odnalezione na stronie FDA dla tocilizumabu podawanego dożylnie oraz podskórnie w innych niż analizowane wskazaniach donoszą o zagrożeniach związanych z zastosowaniem leku Actemra®, które pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu RoActemra®. Z kolei na stronie URPLW MiPB zamieszczono komunikat bezpieczeństwa z dnia 2 grudnia 2010 roku dotyczący wystąpienia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem pacjenta z rozpoznaniem RZS po leczeniu tocilizumabem (RoActemra®) podawanego we wlewie dożylnym (inne wskazanie).

Na podstawie włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badania randomizowanego *Villiger 2016* (nie spełniającego kryteriów włączenia PICOS do analizy głównej) autorzy odnotowali następujące najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania tocilizumabu w postaci dożylniej w dawce 8 mg/kg/4 tyg. +GKS w porównaniu z PL+GKS: zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (15% vs 10%) oraz występujące u 5% pacjentów: choroby skóry (5% vs 0%), infekcje (5% vs 0%), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (5% vs 20%) oraz hiperglikemia i miopatia związana ze stosowaniem GKS (5% vs 20%). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami TCZ+GKS vs PL+GKS w występowaniu AEs i ciężkich AEs. Warto zwrócić uwagę, że znacząco więcej pacjentów przerwało terapię w grupie komparatora (50%) niż w grupie TCZ+GKS (10%). Zatem lecząc 3 pacjentów tocilizumabem i.v. +GKS w malejących dawkach zamiast PL+GKS w okresie 52 tygodni można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania leczenia ogółem.

Analizując profil bezpieczeństwa tocilizumabu (i.v.) w populacji GCA na podstawie serii przypadków włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że lek ten jest bezpieczny, a najczęściej występujące

AEs obejmowały neutropenię, leukopenię, łagodne zapalenie błony śluzowej oraz infekcje, co jest zgodne z profilem bezpieczeństwa prezentowanym w ChPL.

Podsumowując informacje zebrane w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, uwzględniając zarówno wyniki na podstawie badań dotyczących tocilizumabu podawanego w postaci dożylniej, jak i dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra® (postać dożylna i podskórna) oraz publikowane przez urzędy nadzoru i monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych, można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa tocilizumabu stosowanego w terapii pacjentów z GCA jest dobry i akceptowalny. Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego RoActemra® zalicza się: zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemię oraz leukopenię, neutropenię, zaburzenia żołądka i jelit, a także infekcje, natomiast do najcięższych: zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznych

 Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie *Pubmed* (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search tocilizumab	2047
2.	Search "tocilizumab" [Supplementary Concept]	1183
3.	Search atlizumab	2062
4.	Search Actemra	2048
5.	Search RoActemra	11
6.	Search "r 1569"	236
7.	Search r1569	6
8.	Search "actemra 200"	20
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2306
10.	Search "Giant Cell Arteritis"[Mesh]	5842
11.	Search "Giant Cell Arteritis"	6738
12.	Search "Giant Cell Arteritides"	4
13.	Search "Temporal Arteritides"	1
14.	Search "Temporal Arteritis"	2119
15.	Search "Giant cell aortitis"	79
16.	Search "Giant cell aortitides"	6837
17.	Search "Giant cell aortic arteritis"	1
18.	Search "cranial arteritis"	127
19.	Search "cranial arteritides"	6837
20.	Search "horton disease"	97
21.	Search "hortons disease"	6837
22.	Search "horton's disease"	376

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	7146
24.	#9 AND #23	76

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania 14.11.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tocilizumab'/exp	7712
2.	tocilizumab	7874
3.	atlizumab	443
4.	actemra	434
5.	roactemra	191
6.	'r 1569'	7
7.	'actemra 200'	1
8.	r1569	9
9.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	7898
10.	'giant cell arteritis'	7239
11.	'giant cell arteritis'/exp	6205
12.	'giant cell arteritides'	7
13.	'temporal arteritides'	0
14.	'temporal arteritis'	4891
15.	'giant cell aortitis'	109
16.	'giant cell aortitides'	0
17.	'giant cell aortic arteritis'	1
18.	'cranial arteritis'	167
19.	'cranial arteritides'	0
20.	'horton disease'	85
21.	'hortons disease'	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	10436
23.	#9 AND #22	263
24.	#23 AND [embase]/lim	260

 Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	tocilizumab	447
2	tocilizumab/exp	-
3	atlizumab	4
4	Actemra	6
5	RoActemra	5
6	'r 1569'	0
7	'actemra 200'	0
8	r1569	0
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	450
10	"Giant Cell Arteritis"[Mesh]	53
11	"Giant Cell Arteritis"	138
12	"Giant Cell Arteritides"	0
13	"Temporal Arteritides"	0
14	"Temporal Arteritis"	32
15	"Giant cell aortitis"	1
16	"Giant cell aortitides"	0
17	"Giant cell aortic arteritis"	0
18	"cranial arteritis"	0
19	"cranial arteritides"	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20	"horton disease"	0
21	"hortons disease"	0
22	"horton's disease"	2
23	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	155
24	#9 AND #23	22

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"tocilizumab" [Mesh]	-
2.	tocilizumab	41
3.	atlizumab	0
4.	actemra	3
5.	roactemra	5
6.	"r 1569"	0
7.	"actemra 200"	0
8.	r1569	0
9.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	41
10	"Giant Cell Arteritis"[Mesh]	10
11	"Giant Cell Arteritis"	14
12	"Giant Cell Arteritides"	0
13	"Temporal Arteritides"	0
14	"Temporal Arteritis"	2
15	"Giant cell aortitis"	0
16	"Giant cell aortitides"	0
17	"Giant cell aortic arteritis"	0
18	"cranial arteritis"	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19	"cranial arteritides"	0
20	"horton disease"	0
21	"hortons disease"	0
22	"horton's disease"	0
23	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	15
24	#9 AND #23	1

 Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials* (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)

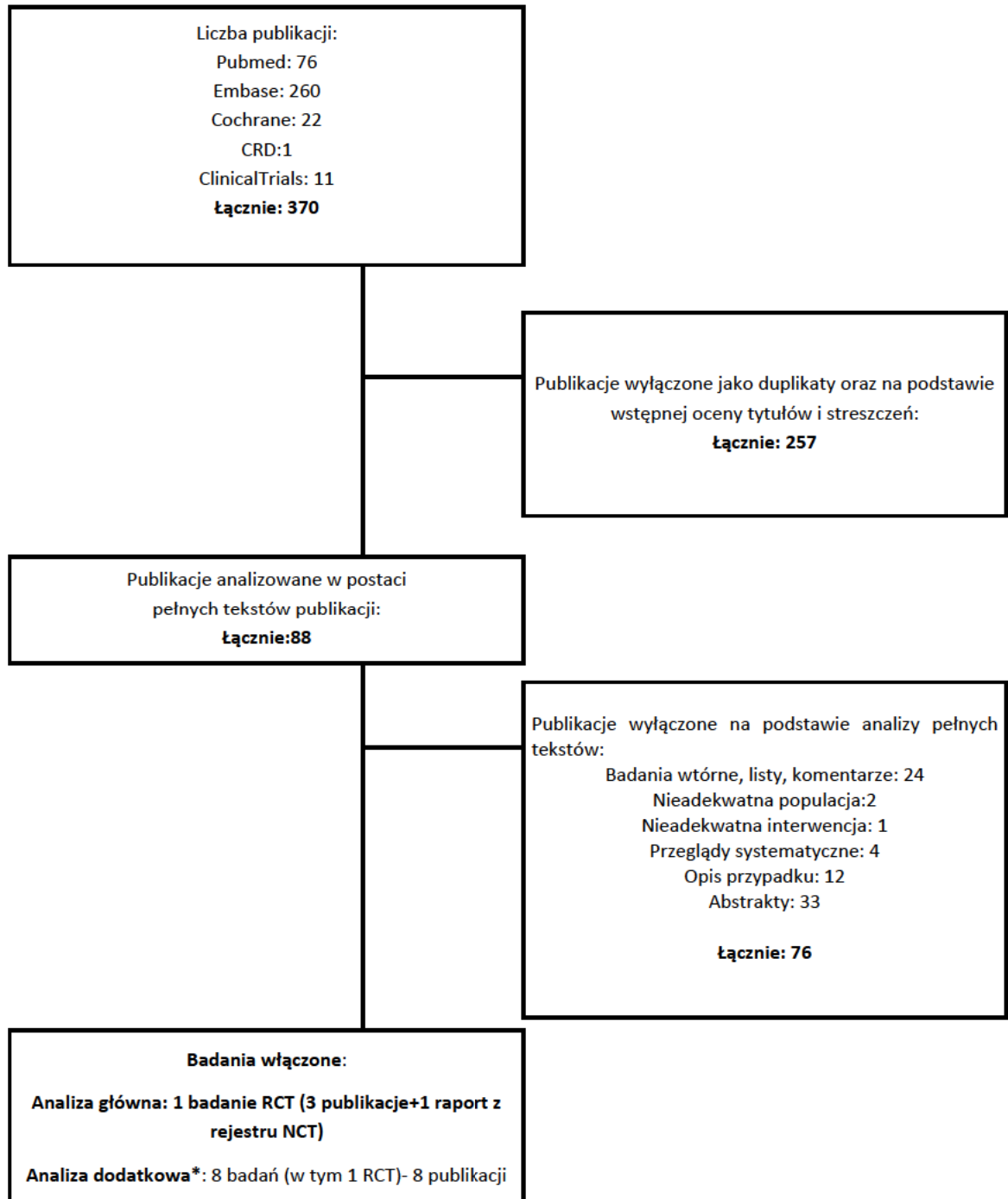
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab OR RoActemra) AND („Giant cell arteritis“)	10

 Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab OR RoActemra) AND („Giant cell arteritis“)	1

9.2. Diagram wyszukiwania publikacji

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



*Badania obejmujące szerszą populację i nie spełniające kryterium PICOS dla interwencji (inna droga podania TCZ lub prednizolon jako GKS) i typu badania (serie przypadków)

9.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu

9.3.1. GiACTA

Tabela 23. Charakterystyka badania III fazy GiACTA

Badanie	GiACTA
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	76*ośrodków w krajach Europejskich i US (wieloośrodkowe)
Typ badania	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT)
Opis randomizacji	<p>Randomizacja do jednej z czterech grup w stosunku 2:1:1:1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab s.c. w dawce 162 mg/tyd. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS_26, N=100) – analizowana interwencja, • tocilizumab s.c. w dawce 162 mg/2 tyg. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (N=50); • placebo s.c./tyd. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (N=50); • placebo s.c./tyd. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 52 tyg. (PL+GKS_52, N=51) –komparator. <p>Randomizacja z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)** ze stratyfikacją względem wyjściowej dawki prednizonu (≤ 30 mg/d vs >30 mg/d) oraz statusu choroby (nowo zdiagnozowani vs nawrotowi/zaostrzeniem)*. Centralna randomizacja zapewnia zachowanie kodu przypisania pacjentów do grup (<i>allocation concealment</i>).</p>
Metodyka Zaślepienie	<p>Tak, podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>) względem pacjentów, lekarzy i oceniających wyniki.</p> <p>Dawki PRE ≥ 20 mg/d były podawane w schemacie otwartym, ale gdy dawka PRE była mniejsza niż 20 mg/d pacjenci i personel medyczny byli zaślepieni względem podawanej dawki. Gdy dawka PRE była zmniejszana z 1 mg/d do 0 mg/d w celu utrzymania zaślepienia podawano tabletki PL. W celu uniknięcia odsłepienia, które mogło zaistnieć z uwagi na normalizację stężeń CRP po zablokowaniu receptora IL-6 przez TCZ, cały personel uczestniczący w badaniu był zaślepiony względem wartości CRP pacjentów. Oceniający wyniki badań laboratoryjnych monitorował wszystkie inne parametry niezależnie od oceniającego skuteczność i informował oceniającego skuteczność o każdej zweryfikowanej wartości OB wynoszącej 30 mm lub więcej/h. Zarówno oceniający wyniki badań laboratoryjnych jak i oceniający skuteczność byli zaślepieni względem leczenia pacjentów.</p>
Hipoteza badawcza	<p>Oszacowana wielkość próby wynosiła 100 pacjentów w grupie otrzymującej TCZ/tyd. i po 50 pacjentów w grupach otrzymujących TCZ/2 tyg. i PL z prednizonem z redukcją dawki w 26-cio tygodniowym okresie, aby z mocą statystyczną 90% wykryć różnicę 40 pp (punktów procentowych) w odsetku pacjentów z trwałą remisją w 52 tygodniu w każdej grupie z TCZ+GKS vs PL+GKS_26. Pierwszorzędowy i główne drugorzędowe punkty końcowe były testowane na poziomie istotności $\alpha=0,01$ w teście dwustronnym. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w metodyce <i>superiority</i> TCZ+GKS vs PL+GKS_26, a główny drugorzędowy punkt końcowy w metodyce <i>non-inferiority</i> TCZ+GKS vs PL+GKS_52. Dolna granica noninferiority wynosiła -22,5 pp, przy zastosowanym 2-stronny 99,5% współczynnika istotności dla różnic pomiędzy grupami TCZ+GKS vs PL+GKS_52. Ten margines pozwala na zachowanie co najmniej 50% minimalnego efektu leczenia z 45% obserwowanych jedynie dla terapii GKS.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała remisja w 52 tyg. dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_26 <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p>

	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała remisja w 52 tyg. dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_52; • Skumulowana dawka prednizonu; • Terapia ratunkowa PRE; • Zaostrzenie/nawrót choroby; • Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu; • Jakość życia (SF-36; PGA VAS); • Przeciwciała przeciw TCZ; • Parametry laboratoryjne (OB, CRP); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AEs); • ciężkie zdarzenia niepożądane; • przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności); • zgony; • odchylenia parametrów laboratoryjnych.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności (poza jakością życia i przeciwciałami przeciw TCZ) i dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa. ITT jest równa populacji safety, zdefiniowanej jako pacjentów losowo przypisanych do grup, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	Z 251 pts włączonych do badania tylko 1 pt z grupy otrzymującej TCZ co 2 tygodnie nie otrzymał leczenia (utrata z badania). Ze 100 pts losowo przypisanych do grupy TCZ (co tydzień)+GKS 15 pts przerwało badanie (6 pts z powodu AEs, 6 pts – nie chciało uczestniczyć, 1 pt – brak skuteczności, 1 pt – przerwał z decyzji lekarza, 1 pt – nie stosował się do schematu terapeutycznego). Z 51 pts z grupy komparatora (PL+GKS_52) – 5 pts przerwało badanie (2 pts – wskutek braku skuteczności, 1 pt – naruszenie protokołu badania, 1 pt- nie wyraził zgody na badanie, 1 pt – przerwał z decyzji lekarza). Podobnie z grupy PL+GKS_26 z 50 pts badanie przerwało 6 pts (2 pts wskutek AEs, 2 pts – brak skuteczności, 2 pts – nie wyraziło zgody na badanie). Dodatkowo autorzy badania wskazali, że w grupie 100 pts TCZ+GKS 18 pts przerwało zaślepiony okres leczenia, w grupie komparatora PL+GKS_52 – 5 pts, a w grupie PL+GKS_26 – 9 pts.
Źródła finansowania	Hoffmann F. – La Roche
Publikacje do badania/inne źródła	Stone 2017 [13], NCT01791153 [14], Tuckwell 2016 [15], Unizony 2013 [16]
Identyfikatory badania	NCT01791153 WA28119
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 50 lat) z aktywną*** postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) w okresie ostatnich 6 tygodni przed włączeniem do badania; • Podniesiony poziom OB (wskaźnik opadania erytrocytów) w wywiadzie odpowiadający GCA; • Diagnoza GCA oparta o badanie TAB (biopsja tętnicy skroniowej) wskazujące na GCA lub o dowody na zapalenie tętnic dużych w obrazie angiograficznym, TK lub MR z angiografią lub PET; • Pacjenci nowo zdiagnozowani lub pacjenci z nawrotem/zaostrzeniem choroby; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	
Kryteria wykluczenia**	
<ul style="list-style-type: none"> • Ostatnio przeprowadzona lub planowana większa operacja; • Biorca organów transplantacyjnych (z wyjątkiem rogówek w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania); • Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem: ocenianych leków w okresie 12 tyg. od wizyty skryningowej, leków niszczących komórki (tj. anty-CD20), leków alkilujących w tym CYC, tocilizumabu; HCQ, CsA, AZA lub MMF w okresie 4 tg. od wizyty wejściowej; inhibitorów TNF w okresie 2 – 8 tyg. od włączenia w zależności od leku; anakinra w ostatnim tygodniu przed włączeniem; MTX rozpoczętego w ciągu 6 tyg. przed rekrutacją; CS na inne schorzenia niż GCA; • Poważne reakcje alergiczne na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; 	

- Udowodnione ciężkie choroby współistniejące tj. sercowo-naczyniowe, oddechowe, nerkowe, endokrynne itp.;
- Obecna choroba wątroby, mogąca wpłynąć na badanie w ocenie lekarza;
- Zapalenie uchyłków, zapalna choroba jelit, lub inne objawowe stany układu GI w wywiadzie, które mogą predysponować do perforacji jelit;
- Zakażenia: obecne aktywne lub nawrotowe bakteryjne, wirusowe, grzybicze, mykobakteryjne lub inne w wywiadzie;
- Wcześniej przeżyty epizod większego zakażenia;
- Aktywna gruźlica wymagająca leczenia w okresie ostatnich 3 lat;
- Gruźlica utajona nieleczone;
- Pierwotny lub wtórny niedobór odporności;
- Nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka zlokalizowanego w szyjce macicy usuniętego i leczonego);
- Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych: AST lub ALT>1,5x GGN, bilirubina całkowita>GGN, płytki krwi<100x10⁹/l, hemoglobina<8,5 gr/dl, WBC<3x10⁹/l, ANC<2x10⁹/l, ALC<0,5x10⁹/l, dodatni antygen HBs lub dodatnie przeciwciała przeciw HCV

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	TCZ+GKS	PL+GKS_26	PL+GKS_52	
Liczebność populacji	100	50	51	
Kobiety, n (%)	78 (78)	38 (76)	37 (73)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	69,5 (8,5)	69,3 (8,1)	67,8 (7,7)	
Waga, średnia (SD) [kg]	69,8 (13,8)	70,1 (15,8)	73,1 (15,3)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	26,0 (4,4)	25,7 (4,5)	25,8 (4,1)	
Rasa, n (%)	Kaukazka	97 (97)	50 (100)	49 (96)
	Azjatycka	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Czarna	1 (1)	0 (0)	2 (4)
	Nieznana	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	Inna	1 (1)	0 (0)	0 (0)
GCA, n (%)	Nowo zdiagnozowani	47 (47)	23 (46)	23 (45)
	Z nawrotem	53 (53)	27 (54)	28 (55)
Dawka PRE, n (%)	≤30 mg/d	52 (52)	27 (54)	26 (51)
	>30 mg/d	48 (48)	23 (46)	25 (49)
Czas trwania choroby [dni]	średnia (SD)	307 (564)	365 (570)	255 (436)
Objawy i symptomy czaszkowe [^] , n (%)	78 (78)	40 (80)	40 (78)	
Objawy PMR ^{^^} , n (%)	59 (59)	30 (60)	35 (69)	
Wskaźnik opadania erytrocytów (OB), średnia (SD) [mm/h]	24,6 (18,7)	28,8 (25,4)	24,2 (18,2)	
Diagnoza ^{^^^} , n (%)	Dodatni wynik TAB	57 (57)	36 (72)	29 (57)
	Dodatni wynik obrazowania	50 (50)	19 (38)	23 (45)

Charakterystyka interwencji			
	TCZ+GKS	PL+GKS_26	PL+GKS_52
Dawkowanie	Tocilizumab s.c. w dawce 162 mg raz na tydzień z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg (w schemacie otwartym), a następnie dawką zredukowaną (przez 26 tygodni) zgodnie ze schematem: o 10 mg/d co tydzień dla dawek od 60 do 40 mg, następnie o 5 mg/d co tydzień dla dawek od 40 – 15 mg, następnie o 2,5 mg/d co 1- 2 tygodnie dla dawek od 15 - 10 mg, następnie o 1 mg/d co 1 tyd. dla dawek od 10 - 6 mg i co 2 tyg. dla dawek od 6 – 0 mg.	PL s.c. raz na tydzień z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg (w schemacie otwartym), a następnie dawką zredukowaną (przez 26 tygodni) zgodnie ze schematem: przedstawionym w grupie TCZ+GKS	Placebo s.c. raz na tydzień z prednizonem w dawce początkowej 20 – 60 mg (w schemacie otwartym) a następnie dawką zredukowaną (przez 52 tygodnie) zgodnie ze schematem: o 10 mg/d co tydzień dla dawek od 60 do 40 mg, następnie o 5 mg/d co tydzień dla dawek od 40 – 20 mg, następnie o 2,5 mg/d co 1- 2 tygodnie dla dawek od 20 - 10 mg, następnie o 1 mg/d co 1 miesiąc dla dawek od 10– 0 mg.
Sposób podawania leku	TCZ i PL podskórnie za pomocą ampulko-strzykawki GKS doustnie w tabletkach. Po skończeniu GKS podawano tabletki PL w celu utrzymania zaślepienia		
Leczenie dodatkowe	Metotreksat (MTX) lub kortykosteroidy w razie potrzeby/wskazań. Metyloprednizolon podawany dożylnie w dawkach > 100 mg/d w okresie 6 tyg. przed włączeniem nie był dozwolony.		
Okres leczenia	52 tyg. TCZ/PL i 26 tyg. GKS		52 tyg. GKS
Okres obserwacji	52 tygodnie		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób prezentacji wyników	
Trwała remisja	Pierwszorzędowy punkt końcowy – dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_26, oraz główny drugorzędowy punkt końcowy dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_52. Trwała remisja wyrażona jako odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w 52 tygodniu (po odstawieniu prednizonu). <u>Remisję</u> definiowano jako brak zaostrzenia/nawrotu i normalizację CRP (<1 mg/dl), a <u>trwała remisja</u> jako brak objawów zaostrzenia/nawrotu po uzyskaniu remisji w okresie 12 tygodni od wizyty wyjściowej do 52 tygodnia (przy stosowaniu się pacjentów do zdefiniowanego w protokole schematu terapeutycznego redukcji dawki prednizonu)	n (%); OR (95% CI); NNT (95% CI) różnica pp (99,5% CI), p	
Skumulowana dawka prednizonu	Skumulowana dawka prednizonu w okresie 52 tygodni, zdefiniowana była jako dawka prednizonu w mg stosowana w okresie open-label oraz w zaślepionym okresie redukcji dawki wraz z prednizonem podawanym w terapii ratunkowej (<i>escape therapy</i>) w leczeniu zaostrzeń/nawrotu oraz podawanym dodatkowo GKS w leczeniu innych schorzeń.	Mediana (zakres); p p	
Terapia ratunkowa PRE	Liczba i odsetek pacjentów otrzymujących terapię ratunkową PRE w schemacie <i>open-label</i> w okresie 52 tygodni	n (%); OR (95% CI); NNT (95% CI)	

		OR (95% CI); p
Zaostrzenie/nawrót choroby	Liczba i odsetek pacjentów z zaostrzeniem GCA w okresie 52 tygodni. Analiza czasu do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu (krzywe Kaplana-Meiera). Zaostrzenie/nawrót definiowano jako wyznaczony przez lekarza/badacza i zdefiniowany nawrót objawów lub symptomów GCA i/lub OB ≥ 30 mm/h związany z GCA. Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie otrzymali terapię ratunkową, przegrali badanie, nie przestrzegali zdefiniowanej w protokole redukcji dawki prednizonu, nie mieli remisji do 12 tygodnia lub mieli podniesiony poziom stężenia CRP, który w następnej wizycie był potwierdzony lub nie został zmierzony, zostali sklasyfikowani jako pacjenci bez odpowiedzi klinicznej względem utrzymującej się remisji.	n (%); mediana (99% CI) HR (99% CI); p
Ocena jakości życia	Jakość życia oceniano jako zmiana punktów w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych (na podstawie fizycznych i psychicznych komponent kwestionariusza <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i> (SF-36) i globalnej oceny aktywności choroby przez pacjenta w oparciu o skalę wzrokowo-analogową PGA VAS. Zakres liczby punktów dla SF-36 wynosił od 0 do 100, z wyższą liczbą punktów przy lepszym funkcjonowaniu. Zakres skali VAS był od 0 do 100 mm, z wyższymi punktami wskazującymi na większą aktywność choroby.	Zmiana LSM, różnica zmian LSM (99% CI)
Przeciwciała przeciw TCZ	Odsetki pacjentów z przeciwciałami przeciw TCZ w 52 tygodniu	n (%)
Parametry laboratoryjne	Oceniano OB (wskaźnik opadania erytrocytów) w 52 tyg.– zakres prawidłowy: 0–30 mm/h; wyższe wskaźniki - proces zapalny. Oceniano CRP (białko C-reaktywne) w 52 tyg. względem wartości wyjściowych –spadek poziomu CRP wskazuje na redukcję procesów zapalnych a więc poprawę	mediana (IQR)
AEs, ciężkie AEs; przerwanie badania; zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane/ciężkie AEs/przerwanie badania/zgony	n (%), OR (95% CI); p

*Na podstawie Tuckwell 2016 [15]

**na podstawie Unizony 2013 [16]

***Aktywna postać choroby zdefiniowana jako jednoznaczny dowód objawów czaszkowych GCA (nowo zaistniały zlokalizowany ból głowy, tkliwość skóry głowy, tkliwość tętnicy skroniowej lub spadek pulsu, utrata wzroku związana z niedokrwieniem, lub inaczej niewytłumaczony ból jamy ustnej lub żuchwy podczas żucia) lub PMR (ból obręczy ramion i/lub bioder związany z poranną sztywnością) oraz zwiększone poziomy stężeń reaktantów fazy ostrej w osoczu (OB ≥ 30 mm/h lub CRP ≥ 1 mg/dl) – w przypadku aktywnej postaci GCA potwierdzonej w dodatnim wyniku TAB w okresie ostatnich 6 tygodni, ww. podwyższone poziomy OB lub CRP nie są wymagane;

^ Objawy i symptomy czaszkowe obejmowały nowo zaistniały ból głowy zlokalizowany, tkliwość skóry głowy, tkliwość tętnicy skroniowej, spadek pulsu, lub chromanie żuchwy lub jamy ustnej;

^^objawy polimialgii reumatycznej obejmowały poranne sztywnienie lub ból w obręczy ramion lub bioder;

^^^ Diagnoza mogła być przeprowadzona w oparciu o jedno z wymienionych lub oba typy badań.

9.4. Charakterystyka badań RCT uwzględnionych w dodatkowej analizie

9.4.1. Villiger 2016

Tabela 24. Charakterystyka badania II fazy Villiger 2016

Badanie	Villiger 2016
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	1 ośrodek w Szwajcarii (jednoośrodkowe)
Metodyka	Typ badania Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT)
	Opis randomizacji Randomizacja do dwóch grup w stosunku 2:1 <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab i.v. w dawce 8 mg/kg/4 tyg. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej zgodnie ze schematem* zdefiniowanym w protokole badania. (TCZ+GKS, N=20); • placebo i.v./4 tyg. z prednizonem w dawce zredukowanej zgodnie ze schematem* zdefiniowanym w protokole badania (N=10). Randomizacja komputerowa z zastosowaniem procedury centralnej metodą blokową z permutacją (liczba bloków:3) zapewniająca ukrycie kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>).
	Zaślepienie Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) względem pacjentów, lekarzy i oceniających wyniki. Stosowano zalakowane koperty kolejno numerowane zawierające informacje o alokacji. Jedynie pielęgniarka przygotowująca leki do podawania nie była zaślepiena względem leczenia, ale nie miała ona kontaktu ani z pacjentami ani z personelem zaangażowanym w badanie.
	Hipoteza badawcza Oszacowana wielkość próby wynosiła 30 pacjentów , aby z mocą statystyczną 80% wykryć 60% różnicę ryzyka na poziomie istotności $\alpha=0,05$ zakładając że całkowita remisja w grupie TCZ+GKS będzie wynosiła 90%, a w grupie PL+GKS 30%. Oczekiwana liczba pacjentów którzy przerwają badanie wynosi 10%.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja w 12 tyg. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja w 52 tyg.; • Przeżycie wolne od nawrotu; • Skumulowana dawka prednizolonu; • Odstawienie GKS; • Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu; • Parametry laboratoryjne (OB, CRP); <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AEs); • ciężkie zdarzenia niepożądane; • przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs); • zgony; • odchylenia parametrów laboratoryjnych.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. ITT jest równa populacji safety, zdefiniowanej jako pacjentów losowo przypisanych do grup, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Utrata pacjentów z badania	Z 30 pts włączonych do badania wszyscy pacjenci otrzymali leczenie. Z 20 pts losowo przypisanych do grupy TCZ +GKS 2 pts przerwało badanie przed 12 tyg. (2 pt z powodu AEs, w tym 1 pt z powodu ciężkich AEs). Z 10 pts z grupy komparatora (PL+GKS) – 3 pts przerwało badanie przed 12 tyg. (2 pts – wskutek braku zainteresowania, 1 pt – z powodu ciężkich AEs). Dodatkowo 2 pts z grupy PL+GKS przerwało badanie pomiędzy 12 a 52 tyg. (1 pt zmarł, a 1 pt utracił zainteresowanie z powodu nawrotu). Zatem łącznie 52-tyg fazę badania ukończyło 18 pts w grupie TCZ+GKS i 5 pts w grupie PL+GKS.
Źródła finansowania	Roche i Uniwersytet Bern
Publikacje do badania/inne źródła	Villiger 2016 [34]
Identyfikatory badania	NCT01450137

Kryteria włączenia

- Dorośli pacjenci (w wieku >50 lat) ze zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami ACR z 1990 r. olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA);
- Aktywna postać GCA w momencie włączenia - OB \geq 40 mm w pierwszej godzinie oraz poziom CRP \geq 20 mg/l;
- Diagnoza GCA oparta o badanie TAB (biopsja tętnicy skroniowej) wskazujące na GCA lub o dowody na zapalenie tętnic dużych w obrazie angiograficznym MR;
- Pacjenci nowo zdiagnozowani lub pacjenci z nawrotem/zaostreniem choroby;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem: ocenianych leków TCZ lub innych leków biologicznych;
- Niekontrolowane choroby współistniejące;
- Jakakolwiek choroba wymagająca leczenia GKS;
- Aktywna infekcja.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	TCZ+GKS	PL+GKS	
Liczebność populacji	20	10	
Kobiety, n (%)	13 (65)	8 (80)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	71,3 (8,9)	68,8 (16,9)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	23,6 (3,0)	27,9 (3,7)	
Wynik TAB, n (%)	Prawidłowy	5 (25)	0 (0)
	Nieprawidłowy	13 (65)	8 (80)
	Nie wykonano	2 (10)	2 (20)
Wynik angiografii MR, n (%)	Prawidłowy	9 (45)	2 (20)
	Nieprawidłowy	11 (55)	6 (60)
	Nie wykonano	0 (0)	2 (20)
GCA, n (%)	Nowo zdiagnozowani	16 (80)	7 (70)
	Z nawrotem	4 (20)	3 (30)

Objawy i symptomy GCA, n (%)	Gorączka	1 (5)	1 (10)
	Spadek masy ciała	6 (30)	3 (30)
	Nocne pocenie	3 (15)	2 (20)
	Ból głowy	13 (65)	5 (50)
	Tkliwość skóry głowy	9 (45)	1 (10)
	Chromanie języka	2 (10)	0 (0)
	Chromanie mięśni żwaczy	11 (55)	4 (40)
	Chromanie górnych kończyn	4 (20)	2 (20)
	Chromanie dolnych kończyn	0 (0)	2 (20)
	Zaburzenia wzrokowe	5 (25)	2 (20)
Wskaźnik opadania erytrocytów (OB), mediana (IQR) [mm/h]	Na wyjściu	69,0 (45,5 – 80,0)	40,0 (27,3 – 68,8)
	Przy remisji	5,0 (4,3 – 7,8)	6,5 (3,5 – 12,5)
CRP, mediana (IQR) [mg/l]	Na wyjściu	25,5 (16,8 – 50,3)	39,0 (23,5 – 64,3)
	Przy remisji	0 (0)	0 (0)
Charakterystyka interwencji			
	TCZ+GKS	PL+GKS	
Dawkowanie	<p>Tocilizumab i.v. w dawce 8 mg/kg/4 tygodnie z prednizonem w dawce początkowej 1 mg/kg/d a następnie w dawce zredukowanej zgodnie z zaplanowanym schematem aż do zaprzestania GKS: redukcja o 0,1 mg/kg/d co tydzień do 8 tygodnia, następnie redukcja o 0,05 mg/kg co tydzień do uzyskania 0,1 mg/kg w tygodniu 12, następnie redukcja co miesiąc o 1 mg/do dawki 0 mg.**</p> <p>PL i.v.raz na 4 tygodnie z prednizonem w dawce początkowej 1 mg/kg/d a następnie w dawce zredukowanej zgodnie z zaplanowanym schematem aż do zaprzestania GKS: redukcja o 0,1 mg/kg/d co tydzień do 8 tygodnia, następnie redukcja o 0,05 mg/kg co tydzień do uzyskania 0,1 mg/kg w tygodniu 12, następnie redukcja co miesiąc o 1 mg/do dawki 0 mg**</p>		
Sposób podawania leku	<p>TCZ i PL dożylnie w postaci infuzji</p> <p>GKS doustnie w tabletkach</p>		
Leczenie dodatkowe	<p>Dozwolony prednizolon w dawce do 1 mg/kg przez max 10 dni pomiędzy włączeniem do baania a pierwszą infuzją leku. Wszyscy pacjenci otrzymywali: aspirynę 100 mg/d, pantoprazol 40 mg/d, wapń 1000 mg/d, cholekalcyferol 800 U/d, oraz dożylnie co 3 miesiące ibandronian</p>		
Okres leczenia	52 tyg.		52 tyg.
Okres obserwacji	12, 26 i 52 tygodnie		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób prezentacji wyników	
Cakowita remisja	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy dla okresu obserwacji 12tygodni, oraz drugorzędowy punkt końcowy dla okresu 52 tygodni.</p>		<p>n (%);</p> <p>OR (95% CI);</p>

	Remisję całkowitą definiowano jako brak objawów i symptomów klinicznych GCA oraz prawidłowe wartości OB i CRP przy dawce prednizolonu 0,1 mg/kg/d	NNT (95% CI) różnica pp (95% CI), p
Przeżycie wolne od nawrotu	Przeżycie wolne od nawrotu*** oceniano w 52 tyg. jako średnia czasu w tygodniach i odsetki u których odnotowano ten punkt końcowy.	N (%), średnia czasu (95% CI), różnica średnich (95% CI), p
Odstawienie GKS	Liczba i odsetki pacjentów, u których dawki GKS zostały zredukowane do 0 mg/d	n (%), OR (95% CI) , p
Skumulowana dawka prednizonu	Skumulowana dawka prednizonu w okresie 12, 26 i 52 tygodni wyrażona w mg/kg.	Mediana (IQR); p
Nawrót/zaostrenie	Liczba i odsetek pacjentów z pierwszym po remisji zaostreniem GCA w okresie 52 tygodni. Analiza czasu do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu*** (krzywe Kaplana-Meiera). Mediana czasu w tygodniach wystąpienia pierwszego nawrotu/zaostrenia. Dodatkowo raportowano OB i CRP podczas nawrotu i skumulowaną dawkę prednizolonu. Typ nawrotu raportowano jako większy lub mniejszy***	n (%); mediana (IQR) p
Parametry laboratoryjne	Oceniano OB (wskaźnik opadania erytrocytów) w czasie pierwszego zaostrenia i w remisji Oceniano CRP (białko C-reaktywne) w czasie pierwszego zaostrenia i w remisji W ramach bezpieczeństwa oceniano nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych tj AIAT, AspAT, poziom leukocytów, neutrofilii, płytek krwi, cholesterol i triglicerydy, w postaci odsetków pacjentów u których wystąpiły wskazane poziomy parametrów na wyjściu i na końcu obserwacji.	mediana (IQR), p n (%)
AEs, ciężkie AEs; przerwanie badania; zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane/ciężkie AEs/przerwanie badania/zgony	n (%), OR (95% CI); p

*W obu ramionach terapeutycznych podawano doustny GKS (prednizolon) w dawce początkowej 1 mg/kg/d a następnie w dawce redukowanej zgodnie z zaplanowanym schematem aż do zaprzestania GKS: redukcja o 0,1 mg/kg/d co tydzień do 8 tygodnia, następnie redukcja o 0,05 mg/kg co tydzień do uzyskania 0,1 mg/kg w tygodniu 12, następnie redukcja co miesiąc o 1 mg/do dawki 0 mg;

**w przypadku mniejszego nawrotu pacjenci otrzymywali wcześniejszą dawkę prednizolonu+10 mg/d; w przypadku pozytywnej odpowiedzi klinicznej w ciągu 72 h, GKS kontynuowano przez 2 tyg a następnie zmniejszano dawkę zgodnie z protokołem; u pacjentów z większym nawrotem GKS był ponownie stosowany od dawek początkowych by zapobiec powikłaniom tj. utrata wzroku;

*** Nawrót definiowano jako ponowny wzrost OB z <20 mm/h do ≥40 mm/h oraz CRP z prawidłowej wartości do ≥10 mg/l, przy obecności jednego z niżej wymienionych objawów GCA: nowo zaistniały lub nawrotowy ból głowy lub tkliwość skóry głowy lub tkliwość tętnicy skroniowej; nowe lub nawrotowe chromanie żuchwy lub języka; nowe, nawrotowe lub pogarszające się objawy w tętnicy skroniowej; przemijające mózgowo niedokrwienie; nieprawidłowości w angiografii MR; klasyczne objawy PMR; lub utrzymująca się codziennie gorączka nawrotowa 38 stopni przez ponad tydzień. Nawrót był definiowany jako większy – jeśli mózgowo objawy były obecne, w przypadku pozostałych objawów nawrót uznawano za mniejszy.

9.5. Charakterystyki badań serii przypadków

Tabela 25. Charakterystyki badań serii przypadków uwzględnionych w analizach dodatkowych

Badanie	Seitz 2011	Unizony 2012	Loricera 2014a	Loricera 2014b	Evans 2016	Regent 2016	Vinicki 2017	
Ocena wiarygodności w skali NOS [pkt]	5/8	4/8	6/8	6/8	3/8	5/8	4/8	
Metodyka	Seria przypadków	Retrospektywna seria przypadków	Retrospektywna seria przypadków w schemacie open-label	Retrospektywna seria przypadków	Retrospektywna seria przypadków	Retrospektywna seria przypadków	Retrospektywna seria przypadków	
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Szwajcaria)	1 ośrodek (US)	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	1 ośrodek (UK)	Wieloośrodkowe (Francja)	1 ośrodek (Hiszpania)	
Populacja	Nowo zdiagnozowani pacjenci z LVV (GCA i TA) i z nawrotem LVV (konsekwentni pacjenci); GCA: 3 pts - potwierdzone w TAB) i 3 pts –potwierdzone w angiografii MR;	Pacjenci z LVV: ze zdiagnozowaną GCA zgodnie z kryteriami lub TA, lub z PMR; oporni na leczenie konwencjonalne lub z nietolerowanymi AEs wskutek leczenia	Pacjenci ze zdiagnozowanym zapaleniem tętnic (GCA, TA, TCZ+GKS; wcześniej leczenia nawrotowe z zapalenie wielochrzążkowe, zapalenie związane ze zwłóknieniem zaotrzewnowym), oporni na leczenie	Pacjenci z zdiagnozowanym GCA leczenia TCZ+GKS ; GKS ale wskutek braku skuteczności i/lub nieakceptowalnych h AEs związanych z GKS otrzymali TCZ	Pacjenci dorodzi z GCA leczenia TCZ i.v. w dawce 8 mg/kg/4 tyg.	Pacjenci dorodzi z GCA zgodnie z kryteriami ACR lub w PET, USG oraz na terapię konwencjonalną w tym GKS lub wymagająca nieprawidłowego zastosowania GKS	Pacjenci dorodzi z lub TA leczeni lekami biologicznymi; oporni na terapię GCA konwencjonalną w tym GKS lub nietolerujący AEs	Pacjenci dorodzi z lub TA leczeni lekami biologicznymi; oporni na terapię GCA konwencjonalną w tym GKS lub nietolerujący AEs
Interwencja	TCZ i.v. (8 mg/kg/4 tyg)+GKS	TCZ i.v. (8 mg/kg/4 tyg.) lub (4 mg/kg/4 tyg. – 2 pts GCA) +GKS	TCZ i.v. dawka początkowa: 8 mg/kg/4 tyg; (u 1 pt 8 mg/kg/2 tyg); podtrzymująca: 4 – 8 mg/kg/2 -4 tyg +GKS	TCZ i.v. dawka początkowa: 8 mg/kg/4 tyg; podtrzymująca: 4 – 8 mg/kg/4 -8 tyg +GKS	TCZ i.v. (8 mg/kg/4 tyg.)+GKS 2 pt : redukcja do 4 mg/kg 1 pt: redukcja do 6 mg/kg a potem 4 dawki TCZ s.c. 162 mg/2 tyg.	TCZ i.v. (8 mg/kg/4 tyg.)+GKS u 1 pt redukcja dawki GCA i 1 pt TA; IFX (5 mg/kg/8 tyg.) +GKS – 1 pt z GCA, 4 pts TA; ETN (50 mg/tyd.) – 1 pt z GCA; Dodatkowo: MTX (20,8 (7,2) mg/tyd – 2 s.c. i 2 oral) (3 pts TA);	TCZ i.v. (8 mg/kg/4 tyg.) +GKS – 3 pts z GCA i 1 pt TA; IFX (5 mg/kg/8 tyg.) +GKS – 1 pt z GCA, 4 pts TA; ETN (50 mg/tyd.) – 1 pt z GCA; Dodatkowo: MTX (20,8 (7,2) mg/tyd – 2 s.c. i 2 oral) (3 pts TA);	

	MTX (15 mg/tyd.) + leflunomid (20 mg/d) – 2 pts GCA.			
Okres leczenia, średnia (zakres) [miesiące]	12,8 (3 – 45)	9	5 infuzji – 41 infuzji	6,4 (SD: 4,5)
Okres obserwacji, średnia (SD/zakres) [miesiące]	Mediana 9	34 (12; 52)	Mediana: 13 (1 – 48)	37,8 (33,8) – GCA; 59,6 (27,2) – TA
Oceniane punkty końcowe	<p>Skuteczność: Remisja całkowita; Dawka GKS; Zaostrzenie/nawrót choroby;</p> <p>Parametry laboratoryjne (OB, CRP); <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs; przerwanie badania; zgony; odchylenia parametrów laboratoryjnych</p>	<p>Skuteczność: Kliniczna Remisja; Dawka GKS; Parametry laboratoryjne (OB, CRP); <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs; przerwanie badania; zgony</p>	<p>Skuteczność: Odpowiedź kliniczna (punkty ITAS); Dawka GKS; Parametry laboratoryjne (OB, CRP); <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs; zgony</p>	<p>Skuteczność: Dawka GKS; Zaostrzenie/nawrót choroby; Parametry laboratoryjne (CRP); <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs; przerwanie leczenia; zgony; odchylenia parametrów laboratoryjnych</p>
Źródła finansowania	Grant „Fondo de Investigaciones Sanitarias” PI12/00193 (Hiszpania); częściowo przez Programy RETICS, RD08/0075 (RIER) i RD12/0009/0013 z Instytutu de Salud Carlos III			
Publikacje do badania/inne źródła	Seitz 2011 [21]	Unizony 2012 [22]	Loricera 2014a [23]	Loricera 2014b [24]
	Brak	Brak danych	Brak danych	Brak
	Evans 2016 [25]	Regent 2016 [26]	Vinicki 2017 [27]	
Cecha populacji/parametr	Seitz 2011	Unizony 2012	Loricera 2014a	Loricera 2014b
			Evans 2016	Regent 2016
				Vinicki 2017
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				

Populacja	GCA	TA	GCA	TA/PMR	GCA	TA/Inne	GCA	GCA	GCA	GCA	TA
Liczebność populacji	5	2	7	3	7	9	22	8	34	5	5
Kobiety, n (%)	3 (60*)	1 (50*)	bd	bd	6 (86*)	8 (89*)	17 (77*)	4 (50)	27 (79*)	4 (80*)	5 (100)
Wiek, średnia (SD) [zakres] w latach	70 [63 – 79]	33,5 [27 – 40]	69 [60 – 83] ^{1,1,1}	41 [35 – 48] ^{1,1,1}	65,6* [53 – 77]	40,3* [7 – 75]	69 (8) [53 – 86]	70* [63; 80]	70,5 (8,2)	81,6 [69 – 92]	43,4 [19 – 60]
Dawka początkowa PRE, średnia (SD/zakres) [mg/d]	29,5***	25,6	(17,5 – 34,3)	9,7 (7 – 17,5)	20,4* [0 – 60]	32,8* [0 – 50]	26,3* [0 – 60] mediana: 18,75 (10; 45)	24,6* [12 – 40]	26,3 (13,8)	16 (7,5; 30)	19 (0; 30)
Czas trwania choroby, średnia [zakres] w latach	1,3 [0,2; 4,5]	4,9 [3,5; 6]	1,7 [0,8; 4,4]	Mediana: 1 rok [IQR: 0,6 – 3,75]	Mediana: 1,2 [IQR: 0,4 – 3,2]	1,3* [0 – 5,1]	1,5* [0 – 8,9]	1,3* [0 – 5,1]	1,5* [0 – 8,9]	bd	bd
PMR, n (%)	4 (80*)&&&	0 &&&&	5 (71*)	1 (33*)	3 (43*)	0 (0)	16 (73*)	2 (25*)	11 (32*)	bd	bd
Wskaźnik opadania erytrocytów (OB), średnia (zakres) [mm/h]	53,8 (16; 100)	60 (40; 80)	41,9 (30,3; 68)	40,8 (11; 66,5)	43* [2; 120]&&	43* [5; 99]	51,7* [2; 120]; mediana: 44 (20 – 81)	bd	bd	45,4* [15; 95]	24,2* [14; 54]
Podwyższony OB, n (%) >20 mm/h	3 (60*)	2 (100)	7 (100)	2 (67*)	4 (57*)	6 (67*)	14 (64*)	bd	bd	4 (80*)	1 (20*)
CRP; średnia (SD) [mg/l]	29,6 (4; 61)	45,5 (41; 50)	33,1 (20,9; 72)	19,3 (9,3; 30,1)	4,6* [–0,1; 25,6]	4,8* [–0,1; 14,9]&&	5,2* [–0,1; 28] mediana: 1,9 (1,2; 5,4)	70,3* [5,4; 226]	40,4 (45,6)	9,6* [1,1; 19]	7,8* [1; 24]
Podwyższony CRP, n (%) >0,5 mg/l	5 (100)	2 (100)	7 (100)	3 (100)	4 (57*)	6 (67*)	18 (82*)	8 (100)	34 (100)	5 (100)	5 (100)
brak	2 (40*)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11*)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GKS	1 (20*)	1 (50*)	1 (14*)	2 (67*)	0 (0)	0 (0)	3 (14*)###	8 (100)@	14 (41*)	0 (0)	0 (0)

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

GKS, MTX	1 (50*)**	3 (43*)&	0 (0)	7 (100)	1 (11*)	18 (86*)###	0 (0)	18 (53*)@@	5 (100)\$\$
GKS, CYC/IFX	-	3 (43*)	1 (33*)	0 (0)	5 (56*)#	0 (0)	0 (0)	2 (6*)@@@	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Pacjent miał dodatkowo leczenie azatiopryną i infliksymabem;

***2 pts nie stosowało wcześniej PRE; 2 pts z TA: 35 i 40 mg/d; 3 pts z GCA: 10, 20 i 27,5 mg/d;

^dodatkowo autorzy podają niektóre wyniki dla obserwacji 8,3 miesiące;

^^Przedstawiono dane dla GCA/PMR i osobno dla TA;

^^^u pts z GCA średni okres obserwacji wyniósł 7,9 miesięcy (6 – 12); średni okres obserwacji od momentu diagnozy wyniósł 27 miesięcy (16 – 60 miesięcy);

&spółród 3 pts z GKS, MTX u 1 pt stosowano azatioprynę, i u 1 pt adalimumab i etanercept;

&&u 1 pt nie wyznaczono;

&&& inne choroby współistniejące: HT (4 pts), POAD (1 pt), osteoporoza (2 pts), cukrzyca (2 pts);

&&&& inne choroby: HT (1 pt)

#dodatkowo 2 pts otrzymywało azatioprynę, 2 pts adalimumab, 2 pts mykofenolan mofetylu, 1 pt – etanercept, 1 pt – leflunomid; , ponadto 1 pt był leczony cyklofosfamidem tylko oraz 1 pt – cyklosporyną tylko;

##inny 1 pt był leczony jedynie MTX;

###z czego u 3 pts dodatkowo: leflunomid (1 pt), azatiopryna i etanercept (1 pt), infliksymab, rytuksymab i abatacept (1 pt);

@u 2 pts dodatkowo do GKS stosowano leflunomid

@@u 1 pt dodatkowo infliksymab u innego anakinra i dapsone

@@@u 1 pt dodatkowo adalimumab;

\$2 pts dodatkowo stosowało azatioprynę i 2 pts mykofenolan mofetylu

\$\$dodatkowo 3 pts stosowało cyklofosfamid i 3 pts mykofenolan mofetylu;

POAD – zarostowa choroba tętnic obwodowych; HT – nadciśnienie tętnicze; CYC – cyklofosfamid

9.6. Ocena wiarygodności dowodów naukowych włączonych do przeglądu

9.6.1. Opis skali arkuszy wykorzystanych do oceny jakości badań/przeglądów systematycznych

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [4]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu: Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	

 Tabela 27. Opis arkusza skali *Jadad* [5] – badania randomizowane

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

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 28. Opis skali NICE dla badań jednoramiennych [9]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja (TAK: 1/NIE: 0)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	
Wynik MAX	8

Tabela 29. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [10, 11]

Pytanie	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	Niejasne (?)	Nie dotyczy (nd)
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?				
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?				
Suma [„+” = 1 pkt]				

* w przypadku odpowiedzi TAK – 1, w pozostałych przypadkach 0; zgodnie z wytycznymi HTA, na podstawie danych literaturowych, przyjęto następujące kryteria oceny: < 5 - przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 - przegląd o umiarkowanej jakości, ≥ 9 - przegląd o wysokiej jakości

9.6.2. Ocena wiarygodności badań/przeglądów systematycznych

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy głównej zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu		
		Badania	GiACTA	Villiger 2016
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)		Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)		Niskie (+)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji		Niskie (+)	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników		Niskie (+)	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)		Niskie (+)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)		Niskie (+)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej		Niskie (+)	Niskie (+)
Ryzyko błędu systematycznego			Niskie	Niskie

Tabela 31. Ocena wiarygodności badań RCT w skali Jadad (GiACTA, Villiger 2016)

Pytanie	GiACTA	Villiger 2016
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
MAX	5	5

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej
Tabela 32. Ocena badań serii przypadków w skali NICE

Badania	Seitz 2011	Unizony 2012	Loricera 2014a	Loricera 2014b	Evans 2016	Regent 2016	Vinicki 2017
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja						
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0	0	1	1	0	1	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	1	1	0	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	0	0	0	0	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	0	0	0	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0	0	1	1	0	0	0
Wynik [pkt.]	5	4	6	6	3	5	4

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

Tabela 33. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Ocena			
	Buttgereit 2016	Ferfar 2016	Osman 2014	Silva-Fernandez 2014
Przeglądy systematyczne				
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	1	1	1	1
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	1	?	1	1
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	1	1	?	1
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ² , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	1	?	1	1
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	?	0	?	1
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	1	1	1	1
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	1	0	1	1
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	1	1	1	1
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	1	nd	1	0
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	0	0	1	0
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	1	1	1	0
Suma	9/11	5/11	9/11	8/11

² Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

9.7. Wyniki analizy efektywności klinicznej tocilizumabu w leczeniu dorosłych z GCA dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_26 - GiACTA

Ponieżej w tabeli zestawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych z zakresu skuteczności tocilizumabu ocenianymi w 52-tygodniowym okresie obserwacji w porównaniu z terapią glikokortykosteroidami podawanymi w dawce redukowanej w 26-tygodniowym okresie czasu.

Tabela 34. Skuteczność kliniczna w 52 tygodniu : TCZ+GKS vs PL+GKS_26 (GiACTA)

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu ołbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Nieskorygowana różnica pp (99,5% CI)	p
Trwała remisja: 52 tyg. – pierwszorzędowy p.k.							
GIACTA	TCZ+GKS	100	56 (56)	7,82 (3,21; 19,06)	3 (2; 4)	42 (18; 66)	<0,001
	PL+GKS_26	50	7 (14)				
Analiza wrażliwości** – pierwszorzędowy p.k.							
GIACTA	TCZ+GKS	100	56 (56)	-	-	39 (15; 63)	<0,001
	PL+GKS_26	50	7 (14)				
Terapia ratunkowa PRE							
GIACTA	TCZ+GKS	100	23* (23)	0,11 (0,05; 0,23)	2 (2; 3)	bd	<0,001
	PL+GKS_26	50	37* (74)				
Przeciwciała przeciw TCZ [^]							
GIACTA	TCZ+GKS	95	1* (1,1)	0,51 (0,03; 8,34)	-	bd	0,637
	PL+GKS_26	49	1* (2,0)				
Zaostrzenia/nawrót choroby							
Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana (99% CI) [dni]	HR (99% CI)	p	
GIACTA	TCZ+GKS	100	23* (23)	NA***	0,23 (0,11; 0,46)	<0,001	
	PL+GKS_26	50	34* (68)				165 (120; 260)

Skumulowana dawka prednizonu					
Badanie	Interwencja	N	Mediana (zakres) [mg]	p	
GIACTA	TCZ+GKS	100	1862 (630; 6602)	<0,001	
	PL+GKS_26	50	3296 (932; 9778)		
Parametry laboratoryjne^					
Parametr	Interwencja	N	Mediana [IQR] na wyjściu	N w 52 tyg	Mediana [IQR] w 52 tyg.
OB [mm/h]	TCZ+GKS	99	19 (10; 35)	76	3 (2; 5)
	PL+GKS_26	50	23 (9; 36)	35	20 (11; 36)
CRP [mg/l]	TCZ+GKS	100	3,67 (1,02; 9,26)	76	0,30 (0,20; 0,59)
	PL+GKS_26	50	3,64 (1,20; 9,59)	35	4,90 (2,25; 9,25)
Zmiana LSM^^ [punkty]					
Badanie	Interwencja	N	Zmiana LSM^^ [punkty]	Różnica zmian LSM (99% CI)	p
Jakość życia: SF-36 – PCS – podsumowanie komponenty fizycznej					
GIACTA	TCZ+GKS	85	4,10	4,38 (-1,58; 10,34)	0,057
	PL+GKS_26	33	-0,28		
Jakość życia: SF-36 – MCS – podsumowanie komponenty psychicznej					
GIACTA	TCZ+GKS	85	7,28	0,61 (-5,86; 7,07)	0,807
	PL+GKS_26	33	6,67		
Jakość życia: PGA VAS					

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

GiACTA	TCZ+GKS	88	-19,0		
	PL+GKS_26	34	-3,4	-15,6 (-34,3; 3,1)	0,031

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**analiza wrażliwości dotyczy wykluczenia z definicji trwałej remisji normalizacji stężenia CRP, ale przy zastosowaniu się do zdefiniowanego w protokole schematu dawkowania prednizonu

***W grupie TCZ wartość mediany nie została osiągnięta

^Na podstawie danych przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov (NCT01791153)

^^ zmiana w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych; LSM – średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu ołbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

Poniżej w tabeli zestawiono bezpieczeństwo terapii TCZ w porównaniu do PL+GKS_26 u dorosłych z GCA w 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji; TCZ+GKS vs PL+GKS_26 (GIACTA)

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Interwencja	N/ pacjento-lata ekspozycji	n (%)	OR (95% CI)*	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [n zdarzeń]	NNT/NNH (95% CI)*
Ciężkie zdarzenia niepożądane**						
≥1 SAE	TCZ+GKS	100/92,9	15 (15)	0,63 (0,26; 1,49)	29,1 (19,2; 42,3) [27]	-
	PL+GKS_26	50/47,4	11 (22)		31,6 (17,7; 52,2) [15]	
Infekcja lub zakażenie	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)	1,81 (0,36; 9,03)	9,7 (4,4; 18,4) [9]	-
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4)		4,2 (0,5; 15,2) [2]	
Zaburzenia naczyniowe	TCZ+GKS	100/92,9	4 (4)	1,00 (0,18; 5,65)	Bd	-
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4)		Bd	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia	TCZ+GKS	100/92,9	2 (2)	0,49 (0,07; 3,58)	Bd	-
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4)		Bd	
Urazy, zatrucia, lub powikłania proceduralne	TCZ+GKS	100/92,9	3 (3)	1,52 (0,15; 14,95)	Bd	-
	PL+GKS_26	50/47,4	1 (2)		Bd	
Zaburzenia układu nerwowego	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	0,24 (0,02; 2,74)	Bd	-
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4)		Bd	
Zaburzenia serca	TCZ+GKS	100/92,9	2 (2)	4,08 (0,11; 151,88)	Bd	-
	PL+GKS_26	50/47,4	0 (0)		Bd	
Zaburzenia układu mięśniowo- szkieletowego lub tkanki łącznej	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	0,50 (0,03; 8,08)	Bd	-
	PL+GKS_26	50/47,4	1 (2)		Bd	

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu ołbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

Zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	0,24 (0,02; 2,74)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4)		Bd
Nowotwór	TCZ+GKS	100/92,9	0 (0)	0,25 (0,01; 4,73)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	1 (2)		Bd
Zdarzenia niepożądane					
≥1 AE	TCZ+GKS	100/92,9	98 (98)	2,04 (0,28; 14,94)	872,0 (813,0; 934,2) [810]
	PL+GKS_26	50/47,4	48 (96)		990,8 (903,2; 1084,5) [470]
Ogółem nie ciężkie AE [^]	TCZ+GKS	100/92,9	87 (87)	0,43 (0,12; 1,58)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	47 (94)		Bd
Infekcje					
Dowolne	TCZ+GKS	100/92,9	75 (75)	0,95 (0,43; 2,09)	200,2 (172,5; 231,2) [186]
	PL+GKS_26	50/47,4	38 (76)		156,0 (122,5; 195,8) [74]
Ciężkie	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)	1,81 (0,36; 9,03)	9,7 (4,4; 18,4) [9]
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4)		4,2 (0,5; 15,2) [2]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia					
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	TCZ+GKS	100/92,9	7 (7)	0,68 (0,20; 2,25)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	5 (10)		Bd
Zaostrzenie/nawrót GCA raportowane jako SAE					

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu ołbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej

Zaostrzenie/nawrót GCA	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1)	0,50 (0,03; 8,08)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	1 (2)		Bd
Zgon					
Zgon	TCZ+GKS	100	0 (0)	-	Bd
	PL+GKS_26	50	0 (0)		Bd
Przerwanie badania					
Ogółem	TCZ+GKS	100/92,9	15 (15*)	1,29 (0,50; 3,57)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	6 (12*)		Bd
Z powodu AEs	TCZ+GKS	100/92,9	6 (6*)	1,53 (0,30; 7,88)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4*)		Bd
Z powodu braku skuteczności	TCZ+GKS	100/92,9	1 (1*)	0,24 (0,02; 2,74)	Bd
	PL+GKS_26	50/47,4	2 (4*)		Bd

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Zgodnie z SOC (System Organ Class), oraz jako wartości występujące u co najmniej 1% pacjentów ogółem

^ Na podstawie danych przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov (NCT01791153)

9.8. Formularze ekstrakcji danych

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

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny wiarygodności (Cochrane/Jadad):..... Podtyp AOTMIT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

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

9.8.2. 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:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

10. PIŚMIENNICTWO

10.1. Metodyka

1. [redacted] RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków, 2017 (praca nieopublikowana).
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. 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.
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011]. <http://handbook.cochrane.org/>
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
6. 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.
7. 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);
8. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
10. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10.
11. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
12. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.

10.2. Badania włączone do analizy głównej

13. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al.: Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017, 377: 317-328.
14. NCT01791153, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01791153), [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01791153] – data ostatniego dostępu 01.09.2017
15. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E et al.: Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GIACTA trial. *Semin Arthritis Rheum* 2017, 46: 657-664.
16. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R et al.: Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol* 2013, 2013: 912562.

10.3. Przeglądy systematyczne

17. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B: Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA* 2016, 315: 2442-2458.

18. Ferfar Y, Mirault T, Desbois AC, Comarmond C, Messas E, Savey L et al.: Biotherapies in large vessel vasculitis. *Autoimmun Rev* 2016, 15: 544-551.
19. Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyshyn E: The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9: e115026.
20. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada V, Blanco R, Rua-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, Munoz-Fernandez S from the Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 43: 542-557.

10.4. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

21. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM: Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011, 141: w13156.
22. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B et al.: Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64: 1720-1729.
23. Loricera J, Blanco R, Castaneda S, Humbria A, Ortego-Centeno N, Narvaez J et al.: Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014, 32: S79-S89
24. Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, Castaneda S, Mera A, Perez-Pampin E et al.: Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015, 44: 717-723.
25. Evans J, Steel L, Borg F, Dasgupta B: Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open* 2016, 2: e000137.
26. Regent A, Redeker S, Deroux A, Kieffer P, Ly KH, Dougados M et al.: Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *J Rheumatol* 2016, 43: 1547-1552.
27. Vinicki JP, Garcia-Vicuna R, Arredondo M, Lopez-Bote JP, Garcia-Vadillo JA, Castaneda S et al.: Sustained remission after long-term biological therapy in patients with large vessel vasculitis: an analysis of ten cases. *Reumatol Clin* 2017, 13: 210-213.

10.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

28. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® (162 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce).
29. FDA -Cross discipline team leader review 125472Orig1s000- Center for drug evaluation and Research, 2013.
30. FDA - Summary review BLA125276/S049 – Center for drug evaluation and research, 2012.
31. FDA - Pharmacology review(s) BLA125472_center for drug evaluation and research, 2012
32. FDA – Risk Evaluation and mitigation atrategy (REMS), Actemra (tocilizumab) BLA 125276 and BLA 125472, 2013.
33. URPL – CCL-RoActemra_anaphylaxis_wersja 1.0_02.12.2010.
34. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V et al.: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016, 387: 1921-1927.

10.6. Badania wyłączone z analizy głównej i dodatkowej

35. Adler S, Reichenbach S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Villiger PM et al.: Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis-a randomized placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatology* 2015, 67.
36. Adler S, Reichenbach S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Seitz M et al.: Termination of tocilizumab-treatment in giant cell arteritis: follow-up of patients after the rct (clinicaltrials.gov registration number: nCT01450137). *Arthritis and rheumatology Conference : american college of rheumatology /association of rheumatology health professionals annual scientific meeting , ACR /ARHP 2016 United states Conference start : 20161111 Conference end : 20161116* 2016, 68: 1151-1152.
37. Akiyama M. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*, comment (2017) 377:15 (1493-4).

38. Al-Homood IA: Tocilizumab: a new therapy for large vessel vasculitis. *Clin Exp Med* 2014, 14: 355-360.
39. Bechman K, Gopalan D, Nihoyannopoulos P, Mason JC: A cohort study reveals myocarditis to be a rare and life-threatening presentation of large vessel vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2017.
40. Besada E, Nossent JC: Ultrasonographic resolution of the vessel wall oedema with modest clinical improvement in a large-vessel vasculitis patient treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2012, 31: 1263-1265.
41. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B: Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA* 2016, 315: 2442-2458.
42. Calvo Z, I, Fern+índez BO, Garc+şa Vivar ML, Ruiz LE, Garc+şa Llorente JF, Torre S, I et al.: Study of 13 aortitis cases from a single university hospital in the last 3 years. Diagnosis, treatment and evolution. *Ann Rheum Dis* 2016, 75: 795
43. Catanoso MG, Magnani L, Pipitone N, Versari A, Dardani L, Pulsatelli L et al.: Tocilizumab: A novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Arthritis Care Res* 2011, 63
44. Chin C, Kherani I, Kherani F, Kherani R: Refractory GCA on prednisone and tocilizumab: Improvement with subsequent tuberculosis reactivation. *J Rheumatol* 2017, 44: 950
45. Chomlak RD, Ghazanfari F, Datta M: Case study: Giant cell arteritis with vertebral artery stenosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2016, 9: 103-107.
46. Christidis D, Jain S, Das GB: Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ Case Rep* 2011, 2011.
47. Christidis D, Hassan N, Mapplebeck S, Dasgupta B: Successful use of IL-6 blockade with tocilizumab in large vessel giant cell arteritis of polymyalgic onset. *Rheumatology* 2011, 50: iii32-iii33.
48. Dorner T, Schmidt E, Fiehn C, Behrens F, Fischer-Betz R, Fleck M et al.: Graid-interim analysis of the retrospective German register in autoimmune diseases. *Arthritis Care Res* 2013, 65: S866-S867
49. Dasgupta B: GCA and PMR:steroids or bust? *Ann Rheum Dis* 2015, 74: 19.
50. De CF, Michels P, Eckert B, R+Âther J: Giant cell arteriitis and stroke. *Int J Stroke* 2015, 10: 400
51. Dervin G, M+ękinian A, Kahn J-E, Terriou L, Liozon E, Grignano E et al.: Efficacy of biological-targeted treatments in MDS-related systemic autoimmune diseases: Multicenter retrospective study of 28 patients. *Arthritis Rheum* 2016, 68: 1684-1686.
52. Elefante E, Monti S, Bond M, Lepri G, Quartuccio L, Talarico R et al.: One year in review 2017: Systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2017, 35: 5-26.
53. Ferfar Y, Mirault T, Desbois AC, Comarmond C, Messas E, Savey L et al.: Biotherapies in large vessel vasculitis. *Autoimmun Rev* 2016, 15: 544-551.
54. Gonzalez-Gay MA, Casta+eda S: Managing of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016, 4: 1133-1144.
55. Gonzales-Gay MA, Loricera J, Blanco R. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*, comment (2017);377:15 (1493).
56. Haskova Z, Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH: Baseline data on patients enrolled in a randomized, double-masked trial of tocilizumab in giant cell arteritis. Investigative ophthalmology and visual science Conference : 2016 annual meeting of the association for research in vision and ophthalmology, ARVO 2016 United states 2016, 57: 5409.
57. Hellmich B: [Management of polymyalgia rheumatica and large vessel vasculitis]. *Internist (Berl)* 2016, 57: 1069-1078.
58. Isik M, Kilic L, Dogan I, Calguneri M: Tocilizumab for giant cell arteritis: an amazing result. *Rheumatol Int* 2013, 33: 2961-2962.
59. Jaspers C, Reinbold W, Turkiewicz R, Lakomek H: Tocilizumab for giant cell arteritis: Successful treatment with the occurrence of autoimmune thyroiditis. *Z Rheumatol* 2013, 72: 148
60. Jivraj I, Tamhankar MA: Newer Therapies for Giant Cell Arteritis. *Adv Ophthalmol Optom* 2017, 2: 321-338
61. Jivraj I, Tamhankar M: The Treatment of Giant Cell Arteritis. *Curr Treat Options Neurol* 2017, 19: 2.

62. Kia S, Patil P, Williams M, Adizie T, Christidis D, Gordon T et al.: Successful use of tocilizumab in the treatment of refractory fdg pet-positive large vessel vasculitis: A case series. *Rheumatology* 2013, 52: i27-i28.
63. Kieffer P, Hinschberger O, Ciobanu E, Jaeger-Bizet F, Drabo A, Mostoufizadeh T et al.: [Clinical and biological efficacy of tocilizumab in giant cell arteritis: report of three patients and literature review]. *Rev Med Interne* 2014, 35: 56-59.
64. Koster MJ, Warrington KJ, Kermani TA: Update on the Epidemiology and Treatment of Giant Cell Arteritis. *Curr Treat Option Rheumatol* 2016, 2: 138-152.
65. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ: Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016, 28: 211-217.
66. Lega J-C, Durupt S, Reynaud Q, Durand DV, Durieu I: Controversies around corticosteroids in systemic vasculitis. *Rev Rhum Monogr* 2017, 84: 262-269.
67. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, Humbergosa A, Melchor S, Calvo-Alen J et al.: Tocilizumab in refractory aortitis: A multicenter study of 13 patients. *Arthritis Care Res* 2013, 65: S714-S715.
68. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, Ubrgosa A, Melchor S, Rubio E et al.: Biologic therapy in aortitis: A multicenter study of 30 patients. *Ann Rheum Dis* 2013, 72.
69. Lurati A, Bertani L, Re KA, Marrazza M, Bompane D, Scarpellini M: Successful treatment of a patient with giant cell vasculitis (horton arteritis) with tocilizumab a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Case Rep Rheumatol* 2012, 2012: 639612.
70. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pulsatelli L, Pipitone N, Meliconi R et al.: Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43: 113-118.
71. Mekinian A, Dervin G, Lapidus N, Kahn J-E, Terriou L, Liozon E et al.: Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients. *Autoimmun Rev* 2017, 16: 903-910.
72. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C: Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches. *Expert Rev Clin Immunol* 2017, 13: 345-360.
73. NIHR HSC: Tocilizumab (RoACTEMRA) for giant cell arteritis ? first and second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2014.
74. Ohlrich M, Naumann T, Jacobs A, Eggers J: An atypical presentation of giantcell-arteritis: A case report. *Int J Stroke* 2017, 12: 25-26.
75. Oliveira F, Butendieck RR, Ginsburg WW, Parikh K, Abril A: Tocilizumab, an effective treatment for relapsing giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014, 32: S76-S78
76. Onuora S: Vasculitis syndromes: Efficacy of tocilizumab for GCA in RCT. *Nat Rev Rheumatol* 2016, 12: 252.
77. Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyszyn E: The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9: e115026.
78. Osman M, Pagnoux C, Homik J, Dryden D, Storie D, Yacyszyn E: The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2013, 72.
79. Osman M, Pagnoux C, Dryden D, Storie D, Homik J, Yacyszyn E: The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): A systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2014, 41: 1527.
80. Palmou-Fontana N, Loricera J, Blanco R, Hernatñdez JL, Castañeda S, Ortego N et al.: Tocilizumab compared to anti-TNF+ agents in refractory aortitis. *Ann Rheum Dis* 2015, 74: 522.
81. Pflugfelder J: [Tocilizumab in giant cell arteritis]. *Z Rheumatol* 2017, 76: 87-88
82. Pipitone N, Salvarani C: Immunosuppressive treatment for giant cell arteritis: where do we stand? *Clin Exp Rheumatol* 2015, 33: S-6.
83. Ponte C, Rodrigues AF, O'Neill L, Luqmani RA: Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases* 2015, 3: 484-494.
84. Regent A, Guillevin L: Therapeutic strategy in giant cell arteritis. *Rev Rhum Monogr* 2017, 84: 223-228.
85. Reichenbach S, Adler S, Cullmann J, Bonel H, Kuchen S, Wermelinger F et al.: Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis-MR-angiography results from the first randomized placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatology Conference : american college of rheumatology /association of rheumatology health professionals annual scientific*

- meeting , ACR /ARHP 2016 United states Conference start : 20161111 Conference end : 20161116 2016, 68: 4255-4256.
86. Roberts J, Clifford A: Update on the management of giant cell arteritis. *Ther Adv Chronic Dis* 2017, 8: 69-79.
 87. Sala L, Perez S, Fernandez A, Humbr+şa A, Vicente E, Llorente I et al.: Large vessel vasculitis refractory to conventional therapy. Experience with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2013, 72.
 88. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L et al.: Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51: 151-156.
 89. Samson M, Devilliers H, Ly KH, Maurier F, Bienvenu B, Terrier B et al.: Tocilizumab as an add-on therapy to glucocorticoids during the first 3 months of treatment of giant cell arteritis: results of a french multicenter prospective open-label study. *Arthritis and rheumatology Conference : american college of rheumatology /association of rheumatology health professionals annual scientific meeting , ACR /ARHP 2016 United states Conference start : 20161111 Conference end : 20161116 2016, 68: 1295-1296.*
 90. Santos-Gomez M, Loricera J, Blanco R, Hern+índez JL, Mera A, P+ęrez-Pampin E et al.: Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Arthritis Rheum* 2014, 66: S357.
 91. Sciascia S, Rossi D, Roccatello D: Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011, 38: 2080-2081.
 92. Sharma A, Sagar V, Prakash M, Gupta V, Khaire N, Pinto B et al.: Giant cell arteritis in India: Report from a tertiary care center along with total published experience from India. *Neurol India* 2015, 63: 681-686.
 93. Silva L, Blanco R, Mart+şnez-Taboada V, Loza E, R+!a-Figueroa I, M=íoş-Fern+índez S et al.: Biological therapy for large vessel vasculitis: A systematic review. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013, 71.
 94. Steel L, Khan A, Dasgupta B: Giant Cell Arteritis: Beyond Corticosteroids. *Drugs Aging* 2015, 32: 591-599.
 95. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al.: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: primary and secondary outcomes from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatology Conference : american college of rheumatology /association of rheumatology health professionals annual scientific meeting , ACR /ARHP 2016 United states Conference start : 20161111 Conference end : 20161116 2016, 68: 1204-1206.*
 96. Stone JH, Klearman M, Collinson N. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*, comment (2017) 377:15 (1494-1495).
 97. Streuer J. Riesenzellarteriitis: Tocilizumab zusätzlich zu Prednison steigert die Rate länger anhaltender Remissionen. *Praxis* 2017; 106(22):1251-1252.
 98. Takenaka K, Ohba T, Suhara K, Sato Y, Nagasaka K: Successful treatment of refractory aortitis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2014, 33: 287-289.
 99. Tanaka T, Ogata A, Shima Y, Narazaki M, Kumanogoh A, Kishimoto T: Therapeutic implications of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for various immune-mediated diseases: An update review. *Curr Rheumatol Rev* 2012, 8: 209-226.
 100. Toussirof E, Martin A, Soubrier M, Redeker S, Regent A: Clinical efficacy of tocilizumab in polymyalgia rheumatica: an open label study. *Fundamental and clinical pharmacology Conference : 20th annual meeting of french society of pharmacology and therapeutics, 37th pharmacovigilance meeting , 17th APNET seminar, 14th CHU CIC meeting France Conference start : 20160419 Conference end : 20 2016, 30: 34.*
 101. Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH: Classification criteria for giant cell arteritis: Data from giacta informing the need for revision. *Ann Rheum Dis* 2016, 75: 571.
 102. Tuckwell K, Collinson N, Klearman M, Dimonaco S, Stone JH: Baseline data on patients enrolled in a randomized, double-blind trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Arthritis and Rheumatology* 2015, 67.
 103. Ueno A, Yamamura Y, Fujita K, Shibutou N, Yamamura M: The efficacy of the 2015 EULAR/ACR recommendations for the management of polymyalgia rheumatica in Japanese patients. *Ann Rheum Dis* 2016, 75: 790.
 104. Unizony S, Keroack B, Stone JH: Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis: Extended follow-up. *Presse Med* 2013, 42: 727.
 105. Unizony S, Stone J, Keroack B: Long-term use of tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism* 2013, 65: S713.
 106. Vinicki JP, Arredondo M, Humbr+şa A, Garcia-Vicu+a R, Lopez-Bote JP, Garcia-Vadillo A et al.: Clinical experience with biological therapy in large vessel arteritis. *Ann Rheum Dis* 2015, 74: 1117.

107. Vinit J, Bielefeld P, Muller G, Besancenot JF: Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2012, 79: 317-318.
108. Vionnet J, Buss G, Mayer C, Sokolov AA, Borruat FX, Spertini F: Tocilizumab for giant cell arteritis with corticosteroid-resistant progressive anterior ischemic optic neuropathy. *Joint Bone Spine* 2017.
109. Walker UA. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*, comment (2017) 377:15 (1493).
110. Watelet B, Samson M, de BH, Bienvenu B: Treatment of giant-cell arteritis, a literature review. *Mod Rheumatol* 2017, 1-8.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)	13
Tabela 2. Zestawienie i charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających m.in. tocilizumab w leczeniu GCA	22
Tabela 3. Trwała remisja w 52 tygodniu –pierwszorzędowy (TCZ+GKS vs PL+GKS_26) i drugorzędowy p.k., TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	29
Tabela 4. Skumulowana dawka prednizonu w 52 tygodniu, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	30
Tabela 5. Terapia ratunkowa prednizonem, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	30
Tabela 6. Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	31
Tabela 7. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz PGA VAS w 52 tygodniu; TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	32
Tabela 8. Przeciwciała przeciw TCZ, TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	32
Tabela 9. Ocena parametrów laboratoryjnych OB i CRP w 52 tyg.; TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	33
Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji; TCZ+GKS vs PL+GKS_52 (GiACTA)	33
Tabela 11. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności praktycznej TCZ i.v. na podstawie badań serii przypadków	41
Tabela 12. Zdarzenia niepożądane występujące u chorych na RZS i GCA leczonych produktem RoActemra® [28]	46
Tabela 13. Wybrane zdarzenia niepożądane u chorych na GCA otrzymujących tocilizumab s.c.w oparciu o badanie WA28119 zgodnie z CHPL [28]	47
Tabela 14. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w związku z stosowaniem tocilizumabu (zgodnie z CHPL) [28]	48
Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa w 52 tygodniowym okresie obserwacji; TCZ i.v.+GKS vs PL+GKS (Villiger 2016)	52
Tabela 16. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa TCZ i.v. na podstawie badań serii przypadków	55
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i> (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)	65
Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (data ostatniego wyszukiwania 14.11.2017)	66
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)	67
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i> (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)	68
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials</i> (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)	69
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> (data ostatniego wyszukiwania 15.11.2017)	69
Tabela 23. Charakterystyka badania III fazy <i>GiACTA</i>	71
Tabela 24. Charakterystyka badania II fazy <i>Villiger 2016</i>	76
Tabela 25. Charakterystyki badań serii przypadków uwzględnionych w analizach dodatkowych	80
Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [4]	84
Tabela 27. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> [5] – badania randomizowane	84
Tabela 28. Opis skali <i>NICE dla badań jednoramiennych</i> [9]	85
Tabela 29. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę <i>AMSTAR</i> [10, 11]	86
Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych do analizy głównej zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	87
Tabela 31. Ocena wiarygodności badań RCT w skali <i>Jadad</i> (<i>GiACTA</i> , <i>Villiger 2016</i>)	87
Tabela 32. Ocena badań serii przypadków w skali <i>NICE</i>	88
Tabela 33. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę <i>AMSTAR</i>	89
Tabela 34. Skuteczność kliniczna w 52 tygodniu : TCZ+GKS vs PL+GKS_26 (<i>GiACTA</i>)	90
Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji; TCZ+GKS vs PL+GKS_26 (<i>GiACTA</i>)	94

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA):	70
---	-----------