

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

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, sierpień 2018



SPIS TREŚCI

1.	Metodyka.....	5
2.	Opublikowane przeglądy systematyczne dla komparatora	7
3.	Analiza efektywności klinicznej MTX + GKS vs PLC + GKS wśród pacjentów z nowozdiagnozowaną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic	8
3.1.	Skuteczność kliniczna	9
3.2.	Jakość życia	10
3.3.	Bezpieczeństwo.....	10
4.	Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego	13
5.	Załączniki	19
5.1.	Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla tocilizumabu.....	19
5.2.	Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla komparatora	22
5.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	27
5.4.	Charakterystyka badań RCT dla dodatkowego komparatora.....	29
5.1.	Ocena heterogeniczności klinicznej	36
5.2.	Ocena heterogeniczności metodologicznej	37
5.3.	Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	40
5.1.	Ocena jakości zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.....	41
6.	Piśmiennictwo	42
6.1.	Badania włączone	42
6.2.	Badania wykluczone (w tym przeglądy systematyczne).....	42
6.2.1.	Przeglądy systematyczne.....	42

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy analizy efektywności klinicznej– Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Uzupełnienie w ramach odpowiedzi na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.21.2018.AKP.2
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynator prac
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: sierpień 2018 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

INDEKS SKRÓTÓW

BD	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double blind</i>)
GCA	Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
GKS	Glikokortykosteroidy
MC	Badanie wieloośrodkowe (ang. <i>multicenter</i>)
MTX	Metotreksat
PRED	Prednizon
PLC	Placebo
SC	Badanie jednoośrodkowe (ang. <i>single center</i>)

1. METODYKA

W niniejszej części rozdziału przedstawiono jedynie elementy różnicujące względem przedłożonej analizy klinicznej, uwzględniające wybór dodatkowego komparatora w postaci metotreksatu wraz z glikokortykosteroidami (MTX + GKS). Sama metodologia przeprowadzenia przeglądu systematycznego (metodyka identyfikacji badań, ekstrakcja/opracowywanie danych, ocena jakości danych oraz analiza statystyczna) pozostała niezmienna i jest zgodna z wytycznymi AOTMiT i jest tożsama z tą przedstawioną w AKL dla tocilizumabu.

1.1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Poniżej przedstawiono zmienione kryteria włączenia badań klinicznych do przeglądu systematycznego uwzględniające, dodatkowy komparator – MTX + GKS.

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 (prednizon) podawanymi doustnie w malejących dawkach, a po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami – w monoterapii Dawkowanie tocilizumabu jest zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL.	<ul style="list-style-type: none"> Nieadekwatne dawkowanie lub sposób podania tocilizumabu (np. wlew dożylny)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Glikokortykoterapia: Prednizon podawany doustnie początkowo w dawce 20 – 60 mg/d, a następnie w dawce zmniejszanej zgodnie ze schematem stosowanym w praktyce klinicznej Leczenie skojarzone MTX + GKS Metotreksat: brak zawężenia na dawkowanie/sposób podania/ czas trwania leczenia Glikokortykoterapia: Prednizon podawany doustnie (brak zawężenia na dawkowanie, czas rozpoczęcia i szybkość redukcji dawki)	<ul style="list-style-type: none"> Substancje/schematy inne niż wymienione Inna droga podania
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> Skuteczność: <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 dawka prednizonu; Ocena jakości życia (SF-36; PGA VAS) Przeciwciała przeciw-tocilizumabowi; Parametry laboratoryjne (OB, CRP); Przeżycie wolne od nawrotu/zaostrenia; Bezpieczeństwo: <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.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie badań randomizowanych RCT.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne, • Opisy przypadków • Listy, komentarze
Status publikacji	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 prednizonu (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.).	
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

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną tocilizumabu + GKS vs MTX + GKS w leczeniu dorosłych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w celu odnalezienia badań oceniających MTX + GKS z glikokortykosteroidami w monoterapii umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do przeglądu dla komparatora sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla komparatora (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (populacja chorych nowozdiagnozowanych i nawrotowych)	• Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	<u>Leczenie skojarzone MTX + GKS</u> <u>Metotreksat:</u> brak zawężenia na dawkowanie/sposób podania/ czas trwania leczenia <u>Glikokortykoterapia:</u> Prednizon podawany doustnie (brak zawężenia na dawkowanie, czas rozpoczęcia i szybkość redukcji dawki)	• Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparatory	<u>Glikokortykoterapia:</u> Prednizon podawany doustnie (brak zawężenia na dawkowanie, czas rozpoczęcia i szybkość redukcji dawki)	• Inny niż określony w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	1. <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Remisja choroby; • Nawrót/zaostrenie choroby; • Skumulowana dawka prednizonu; • Łączny czas przyjmowania GKS. 2. <u>Jakość życia</u> 3. <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia/ badania; • Zgony • Zdarzenia niepożądane. 	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne Przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia, co najmniej w zakresie populacji/ interwencji i komparatora.	Inny niż określony w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania pełno tekstowe opublikowane w języku polskim lub angielskim.	Inne niż określone w kryteriach włączenia

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE DLA KOMPARATORA

W toku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono łącznie dwie publikacje:

- Mahr 2007 [4],
- Milman 2016 [8].

Których celem było określenie korzyści z dodania MTX do terapii podstawowej (GKS) w populacji pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

Autorzy pierwszej publikacji – Mahr 2007 przeprowadzili agregację ilościową danych z trzech zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie MTX w terapii olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (Hoffman 2002, Jover 2001 oraz Spiera 2001) w oparciu o dane z poziomu pacjenta.

Autorzy drugiej pracy – Milman 2016 przedstawili dotychczas jedynie sam protokół dla przygotowywanego przeglądu systematycznego, oceniającego efekt dodania MTX do leczenia standardowego w omawianej populacji.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionej publikacji Mahr 2007. Należy zaznaczyć, iż przegląd przeprowadzony przez autorów niniejszej analizy jest zbieżny w zakresie zidentyfikowanych badań. Autorzy publikacji Mahr 2007 zdecydowali się na agregację danych w postaci metaanalizy, pomimo istotnej heterogeniczności badań zapewne tylko z uwagi na posiadanie danych z poziomu poszczególnych pacjentów (*individual patient data meta analysis*).

Tabela 3. Zestawienie i charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Mahr. 2007[4] Podtyp badania: IA AMSTAR: 3/11 pkt</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej MTX w leczeniu pacjentów z GCA Synteza wyników: przegląd systematyczny Źródła informacji: Medline, Embase, Cochrane Library, Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1966-2006</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci wymagający terapii GCA Interwencja/komparatory: MTX+ GKS vs PLC + GKS Metodyka: randomizowane próby kliniczne Punkty końcowe: nawrót choroby, czas do pierwszego nawrotu choroby, czas do drugiego nawrotu choroby, skumulowana dawka GKS, czas do trwałego wycofania leczenia GKS; zdarzenia niepożądane</p>	<p>Włączone badania: ostatecznie włączono 3 randomizowane próby kliniczne Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych (w oparciu o dane z poziomu pacjenta) wykazano, iż dodanie MTX do terapii GKS w porównaniu z GKS istotnie redukuje zarówno ryzyko wystąpienia I nawrotu choroby (HR = 0,65 (95% CI: 0,44; 0,98), jak również II nawrotu choroby (HR= 0,49 (95% CI: 0,27; 0,89). Ponadto, wykazano również różnice w zakresie całkowitego czasu trwania ekspozycji na glikokortykosteroidy. Nie odnotowano, aby dodanie MTX do terapii GKS istotnie zredukowało występowanie zdarzeń niepożądanych w porównaniu z samym podaniem GKS. Wnioski: Dodanie MTX do terapii standardowej redukuje ryzyko związane z nawrotem choroby, oraz czas ekspozycji na GKS, jednakże bez wpływu na redukcję toksyczności terapii. Korzystny efekt leczniczy MTX pojawia się stosunkowo późno (analiza w podgrupach) gdyż dopiero w 24-36 tygodniu leczenia. Wytyczne leczenia GCA szeroko komentują wyniki niniejszej pracy, wskazując, iż rzeczywista korzyść z dodania MTX do GKS jest niewielka, ze względu na brak pożądanej redukcji toksyczności w grupie MTX + GKS.</p>

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MTX + GKS VS PLC + GKS WŚRÓD PACJENTÓW Z NOWOZDIAGNOZOWANĄ POSTACIĄ OLBRZYMIOKOMÓRKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC

W toku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną tocilizumabu + GKS vs MTX vs GKS w leczeniu dorosłych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA). Zatem zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeprowadzono oddzielne systematyczne wyszukiwanie celem identyfikacji badań do porównania pośredniego.

W toku przeprowadzonej selekcji zidentyfikowano trzy, randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA):

- *Hoffman 2002 [1];*
- *Jover 2001 [2];*
- *Spiera 2001 [3].*

porównujące efektywność kliniczną metotreksatu z placebo dodanych do terapii standardowej (GKS) w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Szczegółowe charakterystyki zidentyfikowanych badań wraz z oceną heterogeniczności przedstawiono w rozdziale 1.1

3.1. Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników oceny skuteczności przeprowadzonej w ramach zidentyfikowanych badań. Ze względu na istotną heterogeniczność w zakresie definicji poszczególnych punktów końcowych, zróżnicowania w formie ich prezentacji jak również różnice w okresie obserwacji nie przeprowadzono agregacji statystycznej wyników.

Tabela 4. Ocena skuteczności MTX + GKS vs PLC + GKS - Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001

Rodzaj punktu końcowego/badanie		MTX + GKS	PLC + GKS	Parametr [95 %CI] (wartość p)
		n/N (%)	n/N (%)	
Niepowodzenie leczenia	Hoffman 2002	6 mcy: 24,4% (11,2; 37,6)	6 mcy: 35,4% (19,2; 51,6)	(0,26)
		12 mcy: 57,5% (41,6; 73,4)	12 mcy: 77,3% (61,9; 92,8)	
Nawrót choroby	Hoffman 2002	6 mcy: 68,9% (54,8; 82,9)	6 mcy: 66,1% (50,2; 82,0)	(0,31)
		12 mcy: 74,8% (61,2; 88,4)	12 mcy: 91,3% (80,6; 100)	
	Jover 2001	9/20 (45)& 7/15 (46,6)&&	16/19 (84,2)& 15/18 (83,3)&&	(0,018) (0,06)
	Spiera 2001	2/12 (16,7)	0/9 (0,0)	(>0,05)
Wyjściowa remisja choroby	Jover 2001	20/20 (100)	19/19 (100)	(>0,05)
Zaostrzenie choroby	Spiera 2001	6/20 (30)	3/9 (33)	(>0,05)
Skumulowana dawka GKS, średnia (SD) [mg]	Hoffman 2002	5375 (1980-8270)^	5275 (1020-8605)^	(0,5)
	Jover 2001	4187 (1529)& 4024 (1256)&&	5489,5 (1396)& 5360 (1314)&&	1302 (350; 2253) (0,009) 1336 (416; 2254) (0,006)
		Spiera 2001	6469 (2024)	5908 (2131)
Utrata widzenia	Hoffman 2002	4/51 (7,8)	4/47 (8,5)	(>0,05)
	Spiera 2001**	0/20 (0,0)	0/19 (0,0)	-
Udar mózgu	Hoffman 2002	0/51 (0,0)	0/47 (0,0)	-
Czas trwania leczenia GKS, średnia (SD) [tygodnie]	Hoffman 2002	5,4 (1-10)^^	5,6 (0,6-20,4)^^	(0,5)
	Jover 2001	29 (22, 2-65)^	94 (64-103)^	29,25 (9; 52) (0,0016)
	Spiera 2001	68	60	(0,5)
Czas do osiągnięcia dawki poniżej 10 mg GKS	Spiera 2001	23	25	(0,6)

* w tym jeden poważny przypadek zaostrzenia choroby; ** w okresie 5 dni od rozpoczęcia leczenia GKS; ^ mediana (25/75 percentyl); ^^ wyrażone jako liczba miesięcy, w postaci mediany (zakres); & analiza w oparciu o dane chorych, którzy ukończyli okres obserwacji w badaniu (on completion of follow up) przeprowadzono dwie oddzielne analizy, w oparciu o wyniki dla pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji w badaniu (on completion of follow up), jak również dla chorych, którzy ukończyli leczenie w badaniu (on completion of treatment; && analiza w oparciu o dane dla chorych, którzy ukończyli leczenie w badaniu (on completion of treatment)

Próby kliniczne – Spiera 2001 oraz najbardziej reprezentatywna liczebnie i poprawna metodologicznie praca Hoffman 2002 nie potwierdziły korzystnego efektu terapeutycznego wynikającego z dodania metotreksatu do

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

leczenia nowozdiagnozowanych chorych na GCA. Wyniki cytowanych prac nie wskazują, aby leczenie MTX + GKS przynosiło korzyść kliniczną w zakresie samej kontroli choroby (redukcja ryzyka nawrotu – Hoffman 2002, Spiera 2001), jak również w zakresie redukcji skumulowanej dawki GKS (Hoffman 2002, Spiera 2001) oraz czasu trwania leczenia GKS (Hoffman 2002, Spiera 2001). Wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności były nieistotne statystycznie.

Spośród trzech analizowanych badań, Jedynie w badaniu Jover 2001 wykazano istotne statystycznie różnice wynikające z dodania MTX do terapii glikokortykosteroidami w zakresie redukcji ryzyka co najmniej jednego nawrotu choroby (45% vs 84,2%, $p = 0,018$) oraz wielokrotnych nawrotów choroby ($p = 0,004$). Ponadto, odnotowano również istotną statystycznie redukcję w zakresie skumulowanej dawki GKS ($p = 0,009$) na korzyść leczenia skojarzonego. Należy wskazać, że wyniki przedstawione w badaniu Jover 2001 mają swoje ograniczenia wynikające z braku analizy na populacji ITT.

3.2. Jakość życia

Jedynie w badaniu Spiera 2001 autorzy przeprowadzili ocenę jakości życia chorych w oparciu o skalę SF-36 oraz kwestionariusz AIMS-2. Dane zaprezentowane w badaniu mają charakter wyłącznie opisowy. Przeprowadzona przez autorów publikacji analiza statystyczna wskazuje na brak istotnej statystycznie korzyści z dodania MTX do standardowej terapii metotreksatem.

3.3. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe:

- zgony;
- przerwanie udziału w badaniu/leczeniu (ogółem, z powodu AE);
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Okres obserwacji w badaniach wynosił od 52 tygodni (Hoffman 2002) do 104 tygodni (Jover 2001).

Ze względu na rozbieżności w zakresie punktów czasowych objętych oceną nie przeprowadzono agregacji statystycznej wyników.

Tabela 5. Ocena bezpieczeństwa MTX + GKS vs PLC + GKS - Hoffman 2002, Jover 2001*, Spiera 2001

Rodzaj punktu końcowego/badanie		MTX + GKS	PLC + GKS	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
		n/N (%)	n/N (%)	
Zgony	Hoffman 2002	2/51 (3,9)	1/47 (2,1)	>0,05
	Jover 2001	0/20 (0,0)	0/1 (0,0)	-
Utrata z badania ogółem	Spiera 2001	2/12 (16,7)	0/9 (0,0)	>0,05
Utrata z badania z powodu AE	Hoffman 2002	3/51 (0,6)	0/47 (0,0)	>0,05
	Jover 2001	5/20 (40)	1/19 (0,5)	>0,05
Złamania	Hoffman 2002	2/51 (3,9)	1/47 (2,1)	>0,05
	Jover 2001	4/20 (40)	2/19 (10,5)	>0,1
	Spiera 2001	1/12 (8,3)	3/9 (34)	>0,05
Ciężka infekcja wymagająca hospitalizacji	Hoffman 2002	1/51 (2,0)	2/47 (4,2)	>0,05
Zaburzenia neuropatyczne	Jover 2001	10/20 (50)	8/19 (42,1)	>0,1

Rodzaj punktu końcowego/badanie		MTX + GKS	PLC + GKS	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
		n/N (%)	n/N (%)	
Katarakta	<i>Jover 2001</i>	2/20 (10)	1/19 (5,2)	>0,1
Cukrzyca typu II	<i>Jover 2001</i>	3/20 (15)	7/19 (36,8)	>0,1
Nietolerancja glukozy	<i>Jover 2001</i>	2/20 (10)	2/19 (10,5)	>0,1
Nadciśnienie tętnicze	<i>Jover 2001</i>	12/20 (60)	16/19 (84,2)	>0,1
Wygląd charakterystyczny dla choroby Cushinga	<i>Jover 2001</i>	3/20 (15)	6/19 (31,8)	>0,1
	<i>Spiera 2001</i>	3/12 (25)	3/9 (34)	>0,05
Przyrost masy ciała	<i>Jover 2001</i>	7/20 (35)	9/19 (47,3)	>0,1
Miopatia	<i>Jover 2001</i>	2/20 (10)	1/19 (5,2)	>0,1
Hypercholesterolemia	<i>Jover 2001</i>	0/20 (0,0)	2/19 (10,5)	>0,1
Wzrost poziomu ASPAT/ALAT	<i>Jover 2001</i>	7/20 (35)	6/19 (31,8)	>0,1
Nudności lub wymioty	<i>Jover 2001</i>	0/20 (0,0)	1/19 (5,2)	>0,1
Trombocytopenia	<i>Jover 2001</i>	3/20 (15)	1/19 (5,2)	>0,1
Owrzodzenie jamy ustnej	<i>Jover 2001</i>	0/20 (0,0)	1/19 (5,2)	>0,1
Łysienie	<i>Jover 2001</i>	1/20 (5,0)	2/19 (10,5)	>0,1
	<i>Spiera 2001</i>	6/12 (50)	5/9 (55,6)	>0,05
Infekcje	<i>Jover 2001</i>	8/20 (40)	10/19 (52,6)	>0,1
Owrzodzenia układu pokarmowego	<i>Jover 2001</i>	1/20 (5,0)	3/19 (15,7)	>0,1
Biegunka	<i>Jover 2001</i>	1/20 (5,0)	3/19 (15,7)	>0,1
	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	0/9 (0,0)	>0,05
Słabość mięśni	<i>Spiera 2001</i>	12/12 (100)	8/9 (89)	>0,05
Ból pleców	<i>Spiera 2001</i>	5/12 (41,6)	3/9 (34)	>0,05
Zmiany nastroju	<i>Spiera 2001</i>	12/12 (100)	9/9 (100)	>0,05
Zmęczenie i/lub bezsenność	<i>Spiera 2001</i>	10/12 (83)	7/9 (7,8)	>0,05
Drgawki	<i>Spiera 2001</i>	6/12 (50)	2/9 (22,2)	>0,05
Utrata równowagi/ zawroty głowy	<i>Spiera 2001</i>	3/12 (25)	5/9 (55,5)	>0,05
Utrata pamięci	<i>Spiera 2001</i>	3/12 (25)	0/9 (0,0)	>0,05
Uczucie dyskomfortu w obrębie żołądka	<i>Spiera 2001</i>	10/12 (80)	6/9 (67)	>0,05
Wrażliwość skóry	<i>Spiera 2001</i>	4/12 (33)	1/9 (11,1)	>0,05

Rodzaj punktu końcowego/badanie		MTX + GKS	PLC + GKS	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
		n/N (%)	n/N (%)	
Hirsutyzm	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	1/9 (11,1)	>0,05)
Wysypka	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	2/9 (22,2)	>0,05)
Trądzik	<i>Spiera 2001</i>	0/12 (0,0)	1/9 (11,1)	>0,05)
Zapalenie tkanki łącznej	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	1/9 (11,1)	>0,05)
Infekcja <i>Herpes zoster</i>	<i>Spiera 2001</i>	2/12 (16,6)	1/9 (11,1)	>0,05)
Grzybica skóry	<i>Spiera 2001</i>	2/12 (16,6)	0/9 (0,0)	>0,05)
Infekcja w obrębie przewodu moczowego	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	1/9 (11,1)	>0,05)
Zapalenie płuc	<i>Spiera 2001</i>	0/12 (0,0)	1/9 (11,1)	>0,05)
Hyperglikemia	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	1/9 (11,1)	>0,05)
Gruzołakorak	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	0/9 (0,0)	>0,05)
Rak kolczystokomórkowy	<i>Spiera 2001</i>	0/12 (0,0)	1/9 (11,1)	>0,05)
Rak podstawnokomórkowy	<i>Spiera 2001</i>	1/12 (8,3)	0/9 (0,0)	>0,05)

* w badaniu *Jover 2001*, przedstawiono jedynie AE zdecydowanie lub prawdopodobnie związane z podawanym leczeniem, jednakże nie były one na tyle ciężkie, aby stanowić przyczynę przerwania terapii

W badaniu *Hoffman 2002*, łącznie odnotowano trzy przypadki zgonów. Utrata z badania z powodu AE dotyczyła jedynie pacjentów z grupy leczonej MTX + GKS (3 przypadki). Ponadto autorzy badania podali, iż 2 pacjentów z grupy MTX oraz jeden z grupy PLC doświadczyło wystąpienia złamań. Ciężkie infekcje wymagające hospitalizacji wystąpiły u dwóch pacjentów z grupy placebo oraz jednego chorego leczonego metotreksatem. Wszyscy pacjenci zostali wycofani z dalszego udziału w badaniu.

Autorzy próby klinicznej *Jover 2001* wskazali, iż raportowane zdarzenia niepożądane występowały najczęściej w czasie pierwszych dwóch miesięcy terapii. Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów, utraty z badania z powodu AE oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W publikacji *Spiera 2001* autorzy wskazali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania utraty z badania ogółem jak również poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

4. OCENA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze cechy badań zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, celem oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 6. Analiza heterogeniczności badań *GiACTA* oraz *Hoffman 2002*, *Jover 2001*, *Spiera 2001*

Charakterystyka badania	<i>GiACTA</i>	<i>Hoffman 2002</i>	<i>Jover 2001</i>	<i>Spiera 2001</i>
Metodyka				
Metodyka badania (randomizacja, liczba ośrodków, zaslepienie)	RCT, MC, DB, PLC	RCT, MC, DB, PLC	RCT, SC, DB, PLC	RCT, MC, DB, PLC
Utrata z badania, [%]	12-15*	0	14-28	0-16,7*
Hipoteza badawcza	<i>noninferiority/superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority***</i>	<i>superiority</i>
Rodzaj przeprowadzonej analizy	ITT _{Sk} , ITT _{Bez}	ITT _{Sk} , ITT _{Bez}	PP _{Sk} , zPP _{Bez}	bd
Ocena jakości badania wg Jadad	5	5	5	3
Populacja				
Wielkość populacji	251	98	42	21
Chorzy nowozdiagnozowani, [%]	45-52*	100	100	100
Chorzy z nawrotem choroby po GKS, [%]	48-55*	0	0	0
Czas trwania choroby, [dni]	255-365*	bd	79-100	W okresie miesiąca od diagnozy
Płeć, M/K, [%]	22-30/ 70-78*	20-38/62-80*	28,6-33,3/ 66,7-71,4*	25-44/56-75*
Wiek chorych, [średnia, w latach]	67,8-69,5*	73-75*	77,6-78*	72-74*
Interwencja i komparator				

Charakterystyka badania		GiACTA	Hoffman 2002	Jover 2001	Spiera 2001
Dawkowanie GKS – prednizon		20-60 mg	Max. 60 mg (cztery tygodnie po rozpoczęciu badania)	60 mg (po dwóch tygodniach redukcja dawki PRED o 10 mg/tydzień do dawki 40 mg/dzień)	40 - 1000 mg (zakładano redukcje dawki w momencie uzyskiwania kontroli choroby)
wyjściowo [dawka/dzień] redukcja dawki			zakładano redukcję dawki GKS o 5 mg co 4 dni)		
Dawkowanie MTX [tydzień]		bd	0,15 mg/kg/tydzień, w przypadku braku AE dawkę MTX podnoszono w okresie 2 tygodni do dawki maksymalnej wynoszącej 15 mg/tydzień	Do 10 mg /tydzień vs PLC	W momencie obniżenia dawki GKS do 30 mg przeprowadzono randomizację do grupy MTX 7,5 mg/tydzień vs PLC
Czas trwania leczenia, [tygodnie]		52 (<i>double-blind</i>), 104 (<i>open label</i>)	52	104	bd 104 (okres obserwacji)
Punkty końcowe					
Remisja choroby	Trwała remisja wyrażona, jako odsetek pacjentów utrzymującą się remisją w 52 tygodniu (po odstawieniu prednizonu)				Wyjściową remisję definiowano jako brak objawów choroby i jednoczesną normalizację parametrów laboratoryjnych (po rozpoczęciu leczenia) [n]
Definicja	Remisję definiowano jako brak zaostżenia/nawrotu i normalizację CRP (<1 mg/dl), a trwałą remisję jako brak objawów zaostżenia/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)		-		-
Moment czasowy oceny [tygodnie]		52	-	52, 104	104

Charakterystyka badania	GiACTA	Hoffman 2002	Jover 2001	Spiera 2001
Zaostrzenie/ nawrót choroby	Zdefiniowany nawrót objawów lub symptomów GCA z lub bez podwyższeniem wskaźników OB i/lub CRP związanego z GCA (dostępne dane dla populacji nowozdiagnozowanych/nawrotowych) [% oraz HR (95% CI)]	Nawrót definiowano jako podwyższenie wskaźnika OB. Od zera do ≥ 40 mm /h) oraz co najmniej jednej symptom/objaw GCA, którego nie można przypisać innym czynnikom [% oraz skumulowane odsetki zdarzeń (95% CI)]	Nawrót/zaostrzenie choroby jako nawrót poprzednich lub pojawienie się nowych symptomów charakterystycznych dla GCA poprzedzonych jednoznaczną i trwałą obiektywną poprawą [%]	Nawrót/zaostrzenie choroby jako nawrót poprzednich lub pojawienie się nowych symptomów charakterystycznych dla GCA poprzedzonych jednoznaczną i trwałą obiektywną poprawą [%]
Moment czasowy oceny [tygodnie]	52 [^]	26, 52	52, 104	104
Skumulowana dawka GKS	Dawka PRED stosowanego w okresie OL oraz w DB okresie redukcji dawki wraz z PRED podawanym w terapii ratunkowej (escape therapy) w leczeniu zaostrzeń/nawrotu oraz podawanym dodatkowo GKS w leczeniu innych schorzeń [mediana, (95% CI)]	Brak definicji [mediana, (zakres)]	Brak definicji [średnia (SD)]	Brak definicji (pierwszorzędowy punkt końcowy), [średnia (SD)]
Moment czasowy oceny [tygodnie]	52	52	104	104
Terapia ratunkowa prednizonem	Odsetek chorych, wymagających podania terapii ratunkowej w schemacie otwartym z zastosowaniem PRED, (%) ^{^^}	-	-	-
Moment czasowy oceny [tygodnie]	52	-	-	-
Jakość życia	SF-36, VAS (średnia zmiana, SD)	-	-	(SF-36, AIMS) [jedynie ocena jakościowa]

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

Charakterystyka badania	GiACTA	Hoffman 2002	Jover 2001	Spiera 2001
Moment czasowy oceny [tygodnie]	52	-	-	104
Definicja	SAE, AE podzielone wg klasyfikacji SOC, (n, [%])	AE poszczególne, [n (%)]	AE poszczególne, [n (%)]	AE poszczególne, (n)
Bezpieczeństwo	Moment czasowy oceny [tygodnie]	52	104	104

PP: przeprowadzono dwie oddzielne analizy, w oparciu o wyniki dla pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji w badaniu (on completion of follow up), jak również dla chorych, którzy ukończyli leczenie w badaniu (on completion of treatment); AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; SOC: System Organ Classes; bd- brak danych; * - w zależności od ramienia badania, ** na potrzeby analizy heterogeniczności, w badaniach dla komparatora przedstawiono jedynie punkty końcowe odpowiadające tym ocenianym w badaniu GiACTA; ***brak informacji wpros; ^ dane po 52 tygodniach dostępne oddzielnie dla nowozdiagnozowanych opornych; ^^ analiza post hoc

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

Analizując metodykę badań zidentyfikowanych celem analizy pośredniej należy uznać, iż ogólne założenia metodologiczne zidentyfikowanych badań są zbliżone. Większość badań, z wyjątkiem pracy *Jover 2001*, która określona została jako badanie jednoosrodkowe to wieloosrodkowe próby kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie podwójnego zaślepienia. Odsetek chorych utraconych był rozbieżny, utrata wynosiła od 0-27%, w zależności od badania oraz ramienia terapeutycznego. Jedynie w badaniu *Hoffman 2002* nie utracono chorych z badania.

W próbie klinicznej *GiACTA* zastosowano ocenę efektywności zgodnie z regułą ITT lub zmodyfikowaną regułą ITT (w przypadku oceny bezpieczeństwa), podobnie w badaniu oraz *Hoffman 2002*, podczas gdy w publikacji *Jover 2001* analizy wyników dla skuteczności dokonano w oparciu o wyniki dla pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji w badaniu (*on completion of follow up*), jak również dla chorych, którzy ukończyli leczenie w badaniu (*on completion of treatment*), oceny bezpieczeństwa dokonano bazując na danych dla populacji, która ukończyła okres obserwacji w badaniu (*on completion of follow up*). W próbie klinicznej *Spiera 2001* nie podano dla jakiej populacji prezentowane są wyniki, założono zatem konserwatywnie iż dla populacji zgodnej z regułą ITT. Wszystkie badania przeprowadzono w metodyce *superiority*.

Analizując kryteria włączenia chorych do zidentyfikowanych badań widoczne jest iż w badaniu *GiACTA* włączeniu do badania podlegali zarówno chorzy nowozdiagnozowani jak również nawrotem choroby, przy czym przybliżony udział procentowy poszczególnych subpopulacji wynosi 50:50. W badaniach dla komparatora populację stanowili jedynie chorzy nowozdiagnozowani (100%). W badaniu *GiACTA* nie zastosowano stratyfikacji chorych przez podziałem losowym względem etapu choroby (nowozdiagnozowani/ nawrotowi).

Porównując dawkowanie, czas rozpoczęcia i szybkość redukcji dawek prednizolonu widoczne są znaczące rozbieżności. We wszystkich badaniach w ramach terapii stosowano prednizon, jednakże jego dawki wyjściowe jak również czas rozpoczęcia redukcji dawki GKS są różne. Wyjściowa dawka prednizonu w badaniu *GiACTA* wynosiła 20-60 mg/dzień, podczas gdy w badaniach *Hoffman 2002*, *Joyer 2001* nie przekraczała 60 mg/dzień, najwyższe dawki zaraportowano w badaniu *Spiera 2001* pacjenci wyjściowo otrzymywali dawki GKS w zakresie od 40 do nawet 1000 mg/dzień (w momencie randomizacji dawka GKS wynosiła 30 mg/dzień).

W badaniu *GiACTA* dawkowanie obniżano od pierwszego tygodnia do 26 tygodnia trwania badania (początkowo o 10 mg/tydzień, później o 5 mg/tydzień). W badaniach dla komparatora czas rozpoczęcia redukcji dawki wynosił od 2 - 4 tygodni po rozpoczęciu podawania GKS – badania *Hoffman 2002*, *Joyer 2001* lub jak w przypadku badania *Spiera 2001* w momencie stopniowego uzyskiwania kontroli choroby. Co więcej szybkość redukcji GKS również pozostawała zróżnicowana od redukcji o 5 mg co 4 dni (*Hoffman 2002*) do redukcji o 10 mg co tydzień (*Jover 2001*).

Okres leczenia w badaniach w ramach fazy *double-blind* wynosił odpowiednio dla badania *GiACTA* 52 tygodnie (obecnie brak wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 104 tygodnie), podczas gdy w badaniach dla komparatora w próbie klinicznej *Spiera 2001* nie podano takiej informacji, w pozostałych publikacjach 52 oraz 104 tygodnie (*Hoffman 2002*, *Jover 2001*).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w próbie klinicznej *GiACTA* była trwała remisja choroby, podczas gdy w badaniach dla komparatora były to: nawrót choroby (badania *Hoffman 2002*, *Jover 2001*), niepowodzenie leczenia (*Hoffman 2002*) oraz skumulowana dawka GKS (badanie *Spiera 2001*). Należy również podkreślić, iż w trakcie projektowania badań dla komparatora nie istniały /zostały ujednolicone wytyczne określające standard dotyczący sposobu definiowania nawrotu choroby (inna definicja w badaniu *Hoffman 2002*, inna w badaniu *Jover 2002*).

W badaniu *GiACTA* oceniano **trwałą remisję choroby**, definiowaną jako odsetek chorych z utrzymującą się remisją choroby po zakończeniu 52 tygodni trwania badania, jedynie w badaniu *Jover 2001* autorzy przedstawili dane dla zbliżonego punktu końcowego, określonego jako „wstępna remisja choroby”, którą definiowano jako brak objawów choroby i jednoczesną normalizację parametrów laboratoryjnych po rozpoczęciu leczenia. Nie

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

podają jednak momentu czasowego dla oceny tego punktu końcowego, a jedynie sugerują iż ocena miała miejsce po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Nie można więc w żaden sposób porównywać wyników dla tych dwóch punktów końcowych.

Zaostrzenia/ nawrót choroby oceniano we wszystkich badaniach, odnotowano jednakże dużą rozbieżność w zakresie definicji tego punktu końcowego jak również odmienne/nieznane momenty czasowe ich oceny a także różny sposób przedstawienia danych (Tabela 6).

Skumulowaną dawkę GKS również oceniano we wszystkich badaniach zidentyfikowanych celem przeprowadzenia porównania pośredniego. W badaniu *GiACTA* podano dokładną definicję tego punktu końcowego i wyrażono go w postaci mediany (z 95% CI). Jedynie w jednym badaniu dla komparatora – *Hoffman 2002*, zarówno spójny punkt czasowy pomiaru analizowanego punktu końcowego jak również sposób prezentacji danych (mediana, zakres), mógłby pozwolić na przeprowadzenie porównania pośredniego. W pozostałych dwóch badaniach różnice w okresie zbierania danych (104 tygodnie) jak również sam sposób przedstawienia wyników (średnia (SD)), uniemożliwiłyby przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej.

Dla punktu końcowego **terapia ratunkowa prednizonem** dostępne są jedynie dane z badania *GiACTA*.

Jakość życia analizowano w dwóch badaniach – w próbie klinicznej *GiACTA* oraz jednym badaniu dla komparatora – *Spiera 2001*. W obu pracach do oceny jakości życia użyto skali *SF-36* jednakże o ile w badaniu *GiACTA* przedstawiono dane w sposób pozwalający na obliczenia statystyczne, to w badaniu dla komparatora dokonano jedynie oceny jakościowej/opisowej.

Punkty końcowe analizowane w ramach oceny **bezpieczeństwa** w badaniu *GiACTA* zaprezentowane są częściowo w formie zdarzeń, ponadto, skategoryzowane w grupy zdarzeń zgodnie z klasyfikacją *System Organ Classes (SOC)* w stopniu ciężkim np. zdarzenia o charakterze sercowym, żołądkowo-jelitowym itp., podczas gdy w badaniach *Hoffman 2002*, *Jover 2001* oraz *Spiera 2001* przedstawione są one jako kategorie jednostkowe: np złamania, udar.

Podsumowując, biorąc pod uwagę istotne różnice w zakresie:

- populacji chorych włączonych do badania *GiACTA* i badań dla komparatora (populacja mieszana vs pacjenci nowozdiagnozowani),
- istnienie rozbieżności w zakresie dawkowania GKS oraz ich różna szybkość wygaszania w czasie trwania badania w omawianych próbach klinicznych,
- istotną heterogeniczność w zakresie definiowania analizowanych punktów końcowych pomiędzy próbą kliniczną *GiACTA* a badaniami dla komparatora (i w obrębie samych badań dla komparatora),
- odmienny sposób przedstawienia analizowanych punktów końcowych

odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego, uznając, iż tak istotna heterogeniczność nie pozwoli na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków co do porównywalności ocenianych interwencji. Stwierdzenie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniem *GiACTA* a badaniami dla komparatora stanowi niepodważalny argument braku podstaw merytorycznych do przeprowadzenia w tym przypadku porównania pośredniego.

5. ZAŁĄCZNIKI

5.1.Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla tocilizumabu

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie *Pubmed* dla tocilizumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search tocilizumab	2330
2.	Search "tocilizumab" [Supplementary Concept]	1356
3.	Search atlizumab	2345
4.	Search Actemra	2332
5.	Search RoActemra	18
6.	Search "r 1569"	252
7.	Search r1569	6
8.	Search "actemra 200"	28
9.	OR/#1-8	2607
10.	Search "Giant Cell Arteritis"[Mesh]	6008
11.	Search "Giant Cell Arteritis"	6976
12.	Search "Giant Cell Arteritides"	4
13.	Search "Temporal Arteritides"	1
14.	Search "Temporal Arteritis"	2153
15.	Search "Giant cell aortitis"	81
16.	Search "Giant cell aortitides"	7073
17.	Search "Giant cell aortic arteritis"	1
18.	Search "cranial arteritis"	132
19.	Search "cranial arteritides"	7073
20.	Search "horton disease"	99
21.	Search "hortons disease"	7073
22.	Search "horton's disease"	378

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	OR/#10-22	7390
24.	#9 AND #23	110

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla tocilizumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	'tocilizumab'/exp	8 967
2	tocilizumab	8 967
3	atlizumab	440
4	actemra	478
5	roactemra	205
6	'r 1569'	7
7	'actemra 200'	1
8	r1569	9
9	OR/#1-9	8 992
10	'giant cell arteritis'	7 744
11	'giant cell arteritis'/exp	6 669
12	'giant cell arteritides'	7
13	'temporal arteritides'	0
14	'temporal arteritis'	4 972
15	'giant cell aortitis'	112
16	'giant cell aortitides'	0
17	'giant cell aortic arteritis'	1
18	'cranial arteritis'	173
19	'cranial arteritides'	0
20	'horton disease'	87
21	'hortons disease'	2

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22	OR/#10-21	10 976
23	#9 AND #22	334

Data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2018 r.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla tocilizumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	tocilizumab	641
2	tocilizumab/exp	-
3	atlizumab	8
4	Actemra	35
5	RoActemra	11
6	'r 1569'	117
7	'actemra 200'	5
8	r1569	0
9	OR/#1-8	763
10	"Giant Cell Arteritis"[Mesh]	63
11	"Giant Cell Arteritis"	183
12	"Giant Cell Arteritides"	0
13	"Temporal Arteritides"	0
14	"Temporal Arteritis"	39
15	"Giant cell aortitis"	1
16	"Giant cell aortitides"	0
17	"Giant cell aortic arteritis"	0
18	"cranial arteritis"	1
19	"cranial arteritides"	3
20	"horton disease"	0

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21	"hortons disease"	0
22	"horton's disease"	3
23	OR/#10-22	203
24.	#9 AND #23	63

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab AND giant cell arteritis	10

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tocilizumab AND giant cell arteritis	1

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

5.2.Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla komparatora

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie *Pubmed* dla dodatkowego komparatora: MTX + GKS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search Methotrexate"[Mesh]	35 817
2.	Search Methotrexate	50 446
3.	Search Amethopterin	50 521
4.	Search mexate	50 446
5.	Search Methotrexate Sodium	50 446
6.	Search Sodium, Methotrexate	50 446
7.	Search Methotrexate, Sodium Salt	50 446
8.	Search Methotrexate, Disodium Salt	50 446

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	Search Methotrexate Hydrate	50 446
10.	Search Hydrate, Methotrexate	50 446
11.	Search Methotrexate, Dicesium Salt	50 446
12.	Search Dicesium Salt Methotrexate	50 446
13.	OR/ #1-12	5 0521
14.	Search "Giant Cell Arteritis"[Mesh]	6 005
15.	Search "Giant Cell Arteritis"	6 973
16.	Search "Giant Cell Arteritides"	4
17.	Search "Temporal Arteritides"	1
18.	Search "Temporal Arteritis"	2 153
19.	Search "Giant cell aortitis"	81
20.	Search "Giant cell aortitides"	7 070
21.	Search "Giant cell aortic arteritis"	1
22.	Search "cranial arteritis"	132
23.	Search "cranial arteritides"	7 070
24.	Search "horton disease"	99
25.	Search "hortons disease"	7 070
26.	Search "horton's disease"	378
27.	OR/#14-26	7 387
28.	#13 AND #27	164

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* dla dodatkowego komparatora: MTX + GKS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MESH descriptor: [Methotrexate]	164 307
2	Methotrexate	169 132

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3	Amethopterin	560
4	Mexate	67
5	Methotrexate Sodium	69
6	Sodium, Methotrexate	6
7	Methotrexate, Sodium Salt	0
8	Methotrexate, Disodium Salt	0
9	Methotrexate Hydrate	2
10	Hydrate, Methotrexate	0
11	Methotrexate, Dicesium Salt	0
12	Dicesium Salt Methotrexate	0
13	OR/#1-12	169 241
14	"Giant Cell Arteritis"[Mesh]	6 664
15	"Giant Cell Arteritis"	7 738
16	"Giant Cell Arteritides"	7
17	"Temporal Arteritides"	0
18	"Temporal Arteritis"	4 968
19	"Giant cell aortitis"	112
20	"Giant cell aortitides"	0
21	"Giant cell aortic arteritis"	1
22	"cranial arteritis"	172
23	"cranial arteritides"	0
24.	"horton disease"	87
25.	"hortons disease"	2
26.	OR/#14-25	10 968

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
27.	#13 AND #26	917
28.	'randomized controlled trial/exp' OR randomized OR random*	1 516 753
29	#27 AND #28	119

Data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2018 r.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla dodatkowego komparatora: MTX + GKS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MESH descriptor: [Methotrexate]	3 646
2	Methotrexate	9 140
3	Amethopterin	18
4	Mexate	13
5	Methotrexate Sodium	107
6	Sodium, Methotrexate	107
7	Methotrexate, Sodium Salt	8
8	Methotrexate, Disodium Salt	4
9	Methotrexate Hydrate	3
10	Hydrate, Methotrexate	3
11	Methotrexate, Dicesium Salt	3
12	Dicesium Salt Methotrexate	3
13	OR/#1-12	9 147
14	"Giant Cell Arteritis"[Mesh]	63
15	"Giant Cell Arteritis"	185
16	"Giant Cell Arteritides"	0
17	"Temporal Arteritides"	0
18	"Temporal Arteritis"	39
19	"Giant cell aortitis"	1

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20	"Giant cell aortitides"	0
21	"Giant cell aortic arteritis"	0
22	"cranial arteritis"	1
23	"cranial arteritides"	0
24.	"horton disease"	3
25.	"hortons disease"	0
26.	"horton's disease"	3
27.	OR/#14-26	204
28.	#13 AND #27	31

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Methotrexate AND („Giant cell arteritis“)	1 ¹

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu*

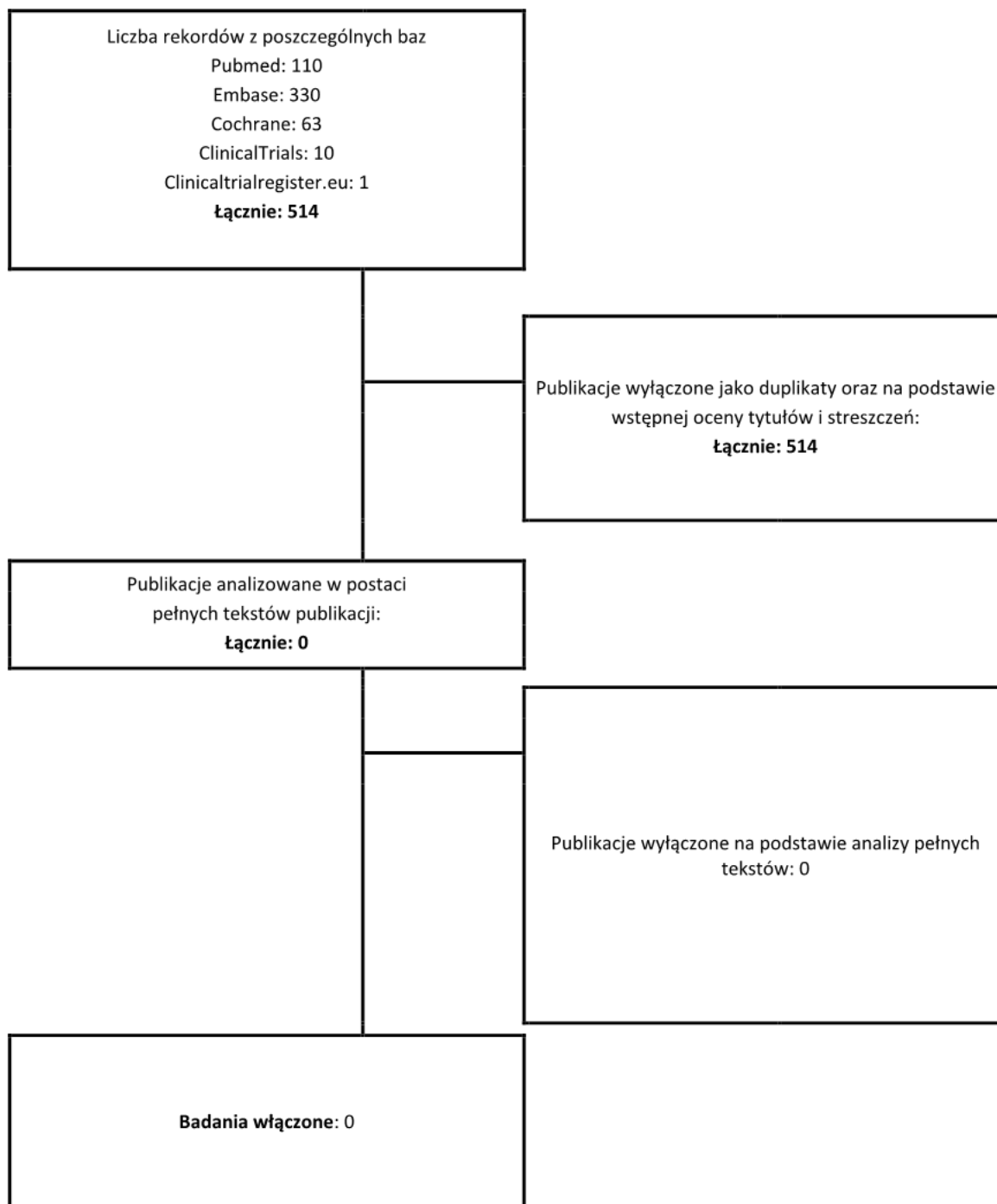
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Methotrexate AND („Giant cell arteritis“)	1

Data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2018 r.

¹ Zidentyfikowano jedno badanie RCT, mające status „zakończone” spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego” *Phase II Randomized Study of Glucocorticoids With or Without Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis*” NCT 00004686, które w wyniku analizy szczegółowej uznano za badanie Hoffman 2002

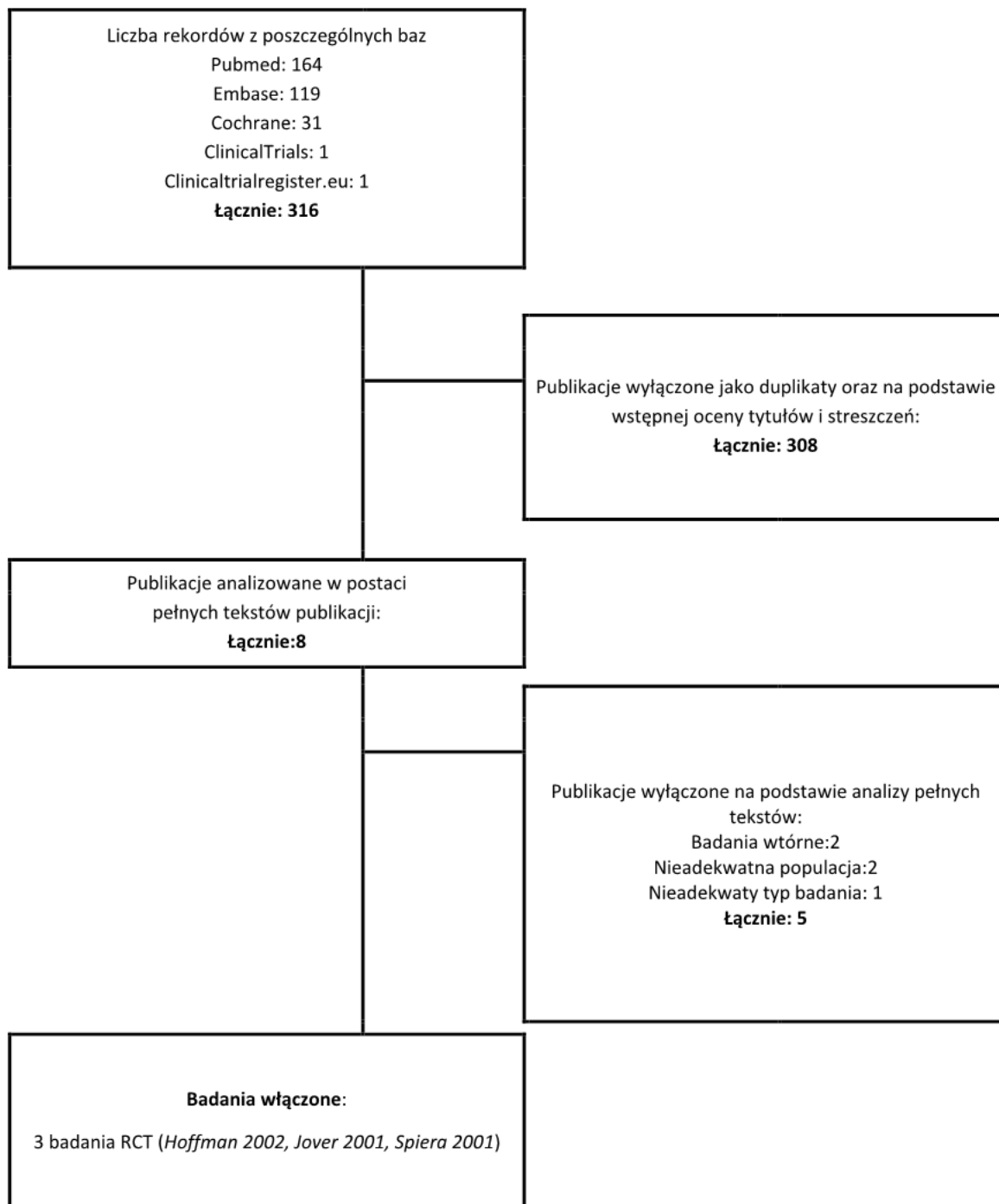
5.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): tocilizumab²



² Diagram przedstawia wyniki selekcji wyłącznie dla drugiego wybranego komparatora (MTX + GKS), wyniki wyszukiwania dla komparatora głównego (GKS), zostały przedstawione w pierwotnej wersji AKL

Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): komparator MTX + GKS



5.4. Charakterystyka badań RCT dla dodatkowego komparatora

Tabela 17. Charakterystyka badania *Hoffman 2002*

Badanie	<i>Hoffman 2002</i>
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Ocena jakości badania wg Jadad	5/5 pkt
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (16)
Metodyka	
Typ badania	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT)
Opis randomizacji	Randomizacja do dwóch grup w stosunku 1:1. Randomizacja komputerowa z zastosowaniem procedury centralnej metodą blokową z permutacją (liczba bloków: 2 lub 4) zapewniająca ukrycie kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>).
Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) względem pacjentów, lekarzy i prowadzących badanie. Zaślepienie osiągnięto poprzez zastosowanie identycznego wyglądu i ilości tabletek MTX oraz PLC.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> Przy założeniu wskaźnika nawrotów choroby wynoszącego 30% w ciągu pierwszego roku trwania badania, z mocą statystyczną wynoszącą 80%, aby wykryć 50% redukcje ryzyka nawrotu (przy błędzie alfa wynoszącym 0,05)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszy nawrót choroby; • niepowodzenie leczenia. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skumulowana dawka GKS; • Czas do całkowitego odstawienia GKS; • obecność chorób współtowarzyszących. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • przerwanie udziału w badaniu; • zdarzenia niepożądane (AEs);
Analiza ITT	Zachowana w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	MTX + GSK vs PLC + GKS: 0/51 (0%) vs 0/47 (0%)
Źródła finansowania	Grant z Food and Drug Administration Office of Orphan Product Development
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Hoffman 2002</i> [1]
Identyfikatory badania	NCT00004686

Kryteria włączenia

- Dorośli pacjenci (w wieku >50 lat);
- Aktywna postać GCA w momencie włączenia - OB \geq 40 mm/h;
- Diagnoza GCA oparta o wyniki badania TAB (pozytywny wynik biopsji tętnicy skroniowej) wskazujące na GCA;
- Pacjenci nowo zdiagnozowani;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia (najważniejsze)

- Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem PRED rozpoczęte przed 21 dniem od rozpoczęcia udziału w badaniu;
- Niekontrolowane choroby współistniejące;
- Brak możliwości utrzymania zasad przewidzianych protokołem badania;
- Nawrót choroby po GKS;
- Pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV;
- Choroba nowotworowa w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- Wrzody żołądka w okresie ostatnich 3 miesięcy.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze)

Cecha populacji/parametr	MTX + GKS	PLC+GKS
Liczebność populacji	51	47
Kobiety, n (%)	41 (80)	29 (62)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	73,5 (55-89)	75 (57-85)
Pozytywny wynik TAB, n (%)	38 (79)	41 (87)
GCA, n (%)	Nowo zdiagnozowani	47 (100)
	Z nawrotem	0 (0,0)
Objawy i symptomy GCA, n (%)	Ból głowy/skalpu	43 (91)
	Ból w obrębie języka i żuchwy	29 (62)
Utrata wzroku, n (%)	9 (19)	8 (17)
Gorączka, n (%)	4 (8)	1 (2,1)

Charakterystyka interwencji

	MTX+GKS	PLC+GKS
Dawkowanie, wyjściowo	MTX: 0,15 mg/kg/tydzień, max dawka 15 mg/tydzień - terapię kontynuowano przez 12 m--cy GKS: 1 mg/kg/dzień (max 60 mg/mg/dzień)	PLC: jak w przypadku MTX – terapię kontynuowano przez 12 m--cy GKS: 1 mg/kd/dzień (max 60 mg/kg/dzień)
Moment czasowy i szybkość redukcji GKS	<p><u>Moment czasowy redukcji dawki GKS:</u> 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia</p> <p><u>Szybkość i wielkość redukcji leczenia GKS:</u> o 5 mg co 4 dni (w schemacie co drugi dzień) W przypadku braku nawrotu po 3 miesiącach trwania badania pacjenci osiągnęli dawkę 60 mg podawaną co drugi dzień</p>	

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

Sposób podawania leku	Obie interwencje aktywne podawano doustnie	
Leczenie dodatkowe	Kwas foliowy (5 mg/tydzień) w okresie 24 h po rozpoczęciu leczenia Witamina D (0,5 µg 2 x tydzień), wapń (1,000 mg/dzień)	
Okres leczenia	52 tygodnie	
Okres obserwacji	52 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób prezentacji wyników w badaniu
Nawrót choroby	Zmiana wskaźnika OB od wartości zerowej do wartości wynoszących co najmniej ≥40 mm/horaz wystąpienie co najmniej jednego z następujących objawów GCA: 1) gorączka (≥ 38 C przez 7 dni), 2) polimialgia reumatyczna, 3) ból głowy, ból lub nadwrażliwość w obrębie skalpu, 4) utrata widzenia, 5) ból szczęki lub ust, 6) chłamanie kończyn, 7) nieprawidłowe wyniki badania angiograficznego wskazujące na zapalenie naczyń krwionośnych, 8) zator lub zawał mózgu, 9) inne cechy kliniczne wskazane niezależnie przed dwóch lekarzy i potwierdzone wynikiem MAC wskazującym na nawrót choroby	n, % (95 % CI)
Niepowodzenie leczenia	Wystąpienie dwóch nawrotów (w dwóch odległych punktach czasowych) lub nawrót choroby wymagający leczenia PRED w dawce o 10 mg wyższej niż ostatnia skuteczna dawka GKS), które nie doprowadziło do wystąpienia poprawy	n, % (95% CI), ryzyko względne (9% CI)
Skumulowana dawka prednizonu	Skumulowana dawka prednizonu	mediana (zakres, IQR); p
Czas trwania terapii prednizonem	Całkowity czas stosowania prednizonu	mediana (zakres, IQR); p
Komplikacje	Utrata wzroku, nowe przypadki utraty wzroku, zwężenie tętnicy podobojczykowej, udar mózgu	n(%)
Bezpieczeństwo (zgony, wycofanie z badania, poszczególne AE)	Liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie	n (%), p

Tabela 18. Charakterystyka badania *Jover 2001*

Badanie	<i>Jover 2001</i>
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Ocena jakości badania wg Jadad	5/5 pkt
Liczba ośrodków	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 1:1. Randomizacja blokowa (liczba bloków: 6), zapewniająca ukrycie kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>).
Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) względem pacjentów, lekarzy i oceniających wyniki. Zaślepienie osiągnięto poprzez zastosowanie identycznego wyglądu i liczby tabletek MTX oraz PLC.
Hipoteza badawcza	Brak informacji, założono <i>superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby • skumulowana dawka prednizolonu, <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjściowa remisja choroby; • nawrót choroby (czaszkowy); • nawrót choroby (inny niż czaszkowy); • co najmniej I, II oraz III nawroty choroby; • czas trwania leczenia GKS. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • przerwanie udziału w badaniu; • działania niepożądane.
Analiza ITT	Niezachowana. Przeprowadzono dwie oddzielne analizy wyników z zakresu skuteczności. Pierwsza analiza dotyczyła jedynie pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji (<i>on completion of follow up</i>). Druga analiza oparta została o wyniki dla chorych, którzy ukończyli leczenie przewidziane protokołem badania (<i>on completion of treatment</i>).
Utrata pacjentów z badania	MTX + GSK vs PLC + GKS: 6 /21 (28,8%) vs 3/21 (14,3%)
Źródła finansowania	<i>Grant 93/0739 de la Fondo de Investigacion Sanitaria, Spain</i>
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Jover 2001 [2]</i>
Identyfikator badania	brak
Kryteria włączenia (najważniejsze)	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci; • Diagnoza GCA oparta o wyniki badania TAB (pozytywny wynik biopsji tętnicy skroniowej) wskazujące na GCA; • Pacjenci nowo zdiagnozowani; • Leczenie wysokimi dawkami PRED wynoszącymi 10 mg/dzień w okresie krótszym niż 2 tygodnie; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)	
<ul style="list-style-type: none"> • Znane przeciwwskazania do terapii MTX; • Niewydolność wątroby lub nerek; • Uzależnienie alkoholowe (na podstawie historii choroby, wywiadu); • Aktywna infekcja; • Aktywna choroba nowotworowa. 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze)	

Cecha populacji/parametr		MTX+GKS	PLC+GKS
Liczebność populacji		21	21
Kobiety, n (%)		14 (66,7)	15 (71,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		78 (8,7)	77,6 (7,9)
Czas od diagnozy choroby, średnia (SD)[tygodnie]		14,3 (12,5)	10,9 (8,0)
GCA, n (%)	Nowo zdiagnozowani	21 (100)	21 (100)
	Z nawrotem	0 (0,0)	0 (0,0)
Wskaźnik opadania erytrocytów (OB), średnia (SD) [mm/h]		91 (24)	100 (26)
Charakterystyka interwencji			
		MTX+GKS	PLC+GKS
Dawkowanie, wyjściowo	MTX: dawka 10 mg/tydzień (leczenie kontynuowano przez 24 miesiące)	PLC: jak w przypadku MTX (leczenie kontynuowano przez 24 miesiące)	
	GKS: 60 mg/mg/dzień (w 3 podzielonych dawkach) przez okres 2 tygodni	GKS: 60 mg/mg/dzień (w 3 podzielonych dawkach) przez okres 2 tygodni	
Moment czasowy i szybkość redukcji GKS	<u>Moment czasowy redukcji dawki GKS:</u> 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia		
	<u>Szybkość i wielkość redukcji leczenia GKS:</u> Pierwsza redukcja dawki: co 10 mg co tydzień Koniec 4 tygodnia – dawka 40 mg/dzień Kolejno: o 5 mg co tydzień Koniec 8 tygodnia – dawka 20 mg/dzień kolejno o 2,5 mg co dwa tygodnie do momentu całkowitego wycofania GKS		
Sposób podawania leku	Zarówno MTX jak i GKS podawano doustnie		
Leczenie dodatkowe	Kwas foliowy (5 mg/tydzień) w okresie 24 h po rozpoczęciu leczenia (od 1994) Witamina D (600 IU/dzień) wapń (1,000 mg/dzień)		
Okres leczenia	104 tygodnie		
Okres obserwacji	104 tygodnie		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób prezentacji wyników	
Wyjciowa odpowiedź na leczenie	Brak objawów/symptomów choroby charakterystycznych dla GCA wraz z noramlizacją parametrów laboratoryjnych po rozpoczęciu leczenia	opisowo	
Nawrót choroby	Ponowne pojawienie się oznak/symptomów choroby po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na leczenie lub konieczność podania wyższej dawki prednizonu	n; p	

Czas do nawrotu choroby	Czas do pierwszego nawrotu choroby	Mediana (percentyle); p
Skumulowana dawka prednizonu	Skumulowana dawka prednizonu	średnia (SD), różnica średnich; p
Czas trwania terapii prednizonem	Całkowity czas stosowania prednizonu	mediana (zakres, IQR); p
Bezpieczeństwo (zgony, wycofanie z badania, poszczególne AE)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane	n (%), p

Tabela 19. Charakterystyka badania *Spiera 2001*

Badanie	<i>Spiera 2001</i>
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Ocena jakości badania wg Jadad	3/5 pkt
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (3)
Metodyka	Typ badania Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT)
	Opis randomizacji Brak opisu randomizacji, brak opisu pozwalającego na określenie poprawności utajenia kodu randomizacji.
	Zaślepienie Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) względem pacjentów, lekarzy i oceniających wyniki. Brak opisu metody zaślepienia.
	Hipoteza badawcza <i>Superiority</i> W celu wykazania różnicy w skumulowanej dawce prednizolonu wynoszącej średnio 1,500 mg (SD: 1,000 mg), z mocą testu wynoszącą 90%, przy błędzie alfa wynoszącym 0,05, konieczne jest włączenie co najmniej 10 pacjentów w każdym ramieniu terapeutycznym.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> skumulowana dawka prednizolonu, <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenia choroby; Całkowity czas leczenia GKS; Czas do osiągnięcia redukcji dawki GKS do wartości poniżej 10 mg/dzień; Gęstość mineralna kości (BMD). <u>Jakość życia</u> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> zgony; przerwanie udziału w badaniu; działania niepożądane
Analiza ITT	Brak informacji. W celu przeprowadzenia analizy statystycznej założono konserwatywnie, analizę wyników zgodnie z regułą ITT.
Utrata pacjentów z badania	MTX + GSK vs PLC + GKS: 2/12 (16,7%) vs 0/9 (0%)

Źródła finansowania	Arthritis Foundation, The Weinberg Temporal Arteritis Fund, AARP Andrus Foundation	
Publikacje do badania/inne źródła	Spiera 2001 [3]	
Identyfikatory badania	brak	
Kryteria włączenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci spełniający kryteria dla rozpoznania wg zaleceń ACR dla GCA; • Pacjenci nowo zdiagnozowani; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna infekcja; • Choroba nowotworowa; • Choroba tkanki łącznej (jednoczesna); • Stosowanie terapii immunosupresyjnej w czasie ostatniego roku; • Aktywna choroba alkoholowa, • Znane przeciwwskazania do stosowania MTX; • Niewydolność wątroby lub nerek. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (najważniejsze)		
Cecha populacji/parametr	MTX + GKS	PLC+GKS
Liczebność populacji	12	9
Kobiety, n (%)	9 (75)	4 (56)
Wiek, średnia (SD) [lata]	72 (7,0)	74 (6,0)
Pozytywny wynik TAB, n (%)	10 (83)	7 (78)
GCA, n (%)	Nowo zdiagnozowani	12 (100)
	Z nawrotem	0 (0,0)
Wskaźnik opadania erytrocytów (OB), mediana (IQR) [mm/h]	70 (33)	72 (36)
Charakterystyka interwencji		
	MTX+GKS	PLC+GKS
Dawkowanie, wyjściowo	MTX: dawka 7,5 mg/tydzień (w przypadku całkowitego wycofania GKS, dawka MTX ulegała redukcji o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego wycofania) GKS: 30 mg/mg/dzień	PLC: jak w przypadku MTX (w przypadku całkowitego wycofania GKS, dawka odpowiadającego PLC ulegała redukcji o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego wycofania) GKS: 30 mg/mg/dzień
Moment czasowy i szybkość redukcji GKS	<u>Moment czasowy redukcji dawki GKS:</u> bd <u>Szybkość i wielkość redukcji leczenia GKS:</u> Pierwsza redukcja dawki: o 10 mg co tydzień Koniec 4 tygodnia – dawka 40 mg/dzień	

	Kolejno: o 5 mg co tydzień Koniec 8 tygodnia – dawka 20 mg/dzień Kolejno o 2,5 mg/ tydzień aż do momentu całkowitego wycofania	
Sposób podawania leku	Zarówno MTX jak i GKS podawano doustnie	
Leczenie dodatkowe	Kwas foliowy (1 mg/dzień) Witamina D (800 IU/dzień) wapń (1,000 mg/dzień)	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	52 oraz 104 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób prezentacji wyników
Skumulowana dawka prednizonu	Skumulowana dawka prednizonu	średnia (SD); p
Czas trwania terapii prednizonem	Całkowity czas trwania terapii prednizonem	średnia (SD); p
Czas do osiągnięcia dawki prednizonu niższej niż 10 mg/dzień	Czas do osiągnięcia dawki prednizonu wynoszącej 10 mg/dzień, w tygodniach	średnia (SD); p
Zaostrzenia choroby	Brak definicji, podzielone na kategorie: niewielkie/znaczące (minor/major)	n
Komplikacje	Utrata widzenia	n
Jakość życia	Skala SF-36, kwestionariusz AIMS-2	opisowo
Bezpieczeństwo (zgony, wycofanie z badania, poszczególne AE)	Liczba pacjentów, u których wystąpiło poszczególne zdarzenie niepożądane	n

5.1. Ocena heterogeniczności klinicznej

We wszystkich badaniach dla komparatora populację stanowili jedynie chorzy nowozdiagnozowani (100%). Wielkość próby w poszczególnych badaniach jest zróżnicowana, najliczniejszą grupę chorych wynoszącą 100 pacjentów włączono do badania *Hoffman 2002*, próby kliniczne *Jover 2001* oraz *Spiera 2001*, włączyły odpowiednio 42 oraz 27 pacjentów. Oceniając cechy kliniczne populacji w badaniach widoczne jest, iż średnia wieku pacjentów włączonych do badania była zbliżona i wynosiła około 75 lat (*Hoffman 2002*, *Jover 2001*, *Spiera 2001*), odsetek chorych, u których diagnozę potwierdzono badaniem TAB wynosił ok 80%.

Porównując rodzaj, dawkowanie, czas rozpoczęcia i szybkość redukcji dawek glikokortykosteroidów widoczne są znaczące rozbieżności. We wszystkich badaniach w ramach terapii stosowano prednizon, jednakże jego dawki wyjściowe jak również czas rozpoczęcia redukcji jej szybkość są różne. Wyjściowa dawka prednizonu w badaniach *Hoffman 2002*, *Jover 2001* nie przekraczała 60 mg/dzień, najwyższe dawki zareportowano w badaniu *Spiera 2001* pacjenci wyjściowo otrzymywali dawki GKS w zakresie od 40 do nawet 1000 mg/dzień (w momencie randomizacji dawka GKS wynosiła 30 mg/dzień). Czas rozpoczęcia redukcji dawki wynosił od 2 - 4 tygodni po rozpoczęciu podawania GKS (badania *Hoffman 2002*, *Jover 2001*) lub jak w przypadku badania *Spiera 2001* w momencie stopniowego uzyskiwania kontroli choroby. Co więcej szybkość redukcji GKS również pozostawała zróżnicowana od redukcji o 5 mg co 4 dni (*Hoffman 2002*) do redukcji o 10 mg co tydzień (*Jover 2001*, *Spiera 2001*). Odnotowano

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

również różnice w samym dawkowaniu i czasie trwania leczenia MTX, autorzy badań zakładali, iż maksymalne dawki MTX wynosić będą odpowiednio: 15 mg/tydzień (*Hoffman 2002*), 10 mg/tydzień (*Joyer 2001*) oraz 7,5 mg/tydzień (*Spiera 2001*). Czas trwania leczenia MTX równy był czasowi trwania badania, z wyjątkiem próby klinicznej *Spiera 2001*, gdzie podano, iż w momencie całkowitej eliminacji GKS rozpoczynano również redukcję dawki MTX aż do całkowitego jego wygaszenia. Okres leczenia w badaniach *Hoffman 2002* i *Joyer 2001* odpowiednio 52 oraz 104 tygodnie, podczas gdy w próbie klinicznej *Spiera 2001* nie podano takiej informacji (okres obserwacji wynosił 104 tygodnie).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniach były: nawrót choroby (badania *Hoffman 2002*, *Joyer 2001*), niepowodzenie leczenia (*Hoffman 2002*) oraz skumulowana dawka GKS (badanie *Spiera 2001*). Należy również podkreślić, iż w trakcie projektowania badań nie istniały /zostały ujednolicone wytyczne określające sposób/definicję zarówno dla samego rozpoznania choroby, jak również definicje określające nawrót choroby (inna definicja w badaniu *Hoffman 2002*, inna w badaniu *Joyer 2002*).

Jedynie w badaniu *Joyer 2001* autorzy przedstawili dane dla punktu końcowego określonego jako „wyjściowa remisja choroby”, którą definiowano jako brak objawów choroby i jednoczesną normalizację parametrów laboratoryjnych po rozpoczęciu leczenia, nie podając jednak momentu czasowego dla jej oceny, a sugerując iż ocena miała miejsce po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Zaostrzenia/ nawrót choroby oceniano we wszystkich badaniach, stosując różnorodne definicje dla tego punktu końcowego jak również różne momenty czasowe ich oceny – patrz Tabela 20.

Skumulowana dawkę GKS również oceniano we wszystkich badaniach zidentyfikowanych. W próbie klinicznej *Hoffman 2002* dane przedstawiono jako wartość środkową wraz z miarą rozrzutu (zakres), w pozostałych dwóch badaniach wyniki przedstawiono w postaci średniej wraz z charakterystyczną dla niej miarą rozrzutu (SD).

Jakość życia analizowano jedynie w badaniu *Spiera 2001*. Autorzy zastosowali dwie techniki pomiarowe - skalę SF-36 oraz kwestionariusz AIMS-2 wyniki przedstawiono jedynie w sposób opisowy.

Punkty końcowe analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa w wszystkich badaniach przedstawiono jako poszczególne zdarzenia niepożądane (jednostkowe): np złamania, udar itp.

Podsumowując, biorąc pod uwagę istotne rozbieżności w zakresie samej interwencji w szczególności różnice w dawkowaniu i czasie trwania terapii MTX, jak również odmienny sposób wygaszania dawek leczenia podstawowego (GKS), różnice w okresie leczenia chorych, różnice w definiowaniu i wyrażaniu analizowanych punktów końcowych odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy, uznając iż brak homogenności klinicznej skutkował będzie niedoszacowaniem/przeszacowaniem wyników.

5.2. Ocena heterogeniczności metodologicznej

Analizując metodykę zidentyfikowanych badań dla dodatkowego komparatora, należy stwierdzić, że ogólne założenia metodologiczne zidentyfikowanych badań są zbliżone. Większość badań, z wyjątkiem pracy *Joyer 2001* (badanie jednośrodkowe) to wielośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie podwójnego zaślepienia. W badaniach *Hoffman 2002* oraz *Joyer 2001* autorzy podali metodę randomizacji, wskazując, iż przeprowadzono ją centralnie, metodą blokową. Wyjątek stanowi badanie *Spiera 2001*, w którym jakiegokolwiek informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji. We wszystkich badaniach zastosowano podwójne zaślepienie (badacza i pacjenta). Odsetek chorych utraconych był zróżnicowany - utrata wynosiła od 0-27%, w zależności od badania oraz ramienia terapeutycznego. Jedynie w badaniu *Hoffman 2002* nie utracono chorych z badania.

Badania różnią się również w zakresie sposobu analizy poszczególnych punktów końcowych. Próbę kliniczną *Hoffman 2002* zaprojektowano w sposób zakładający przeprowadzenie oceny skuteczności zgodnie z regułą ITT lub zmodyfikowana regułą ITT (w przypadku oceny bezpieczeństwa), w publikacji *Joyer 2001* analizy wyników dla skuteczności dokonano w oparciu o wyniki dla pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji w badaniu (*on*

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

completion of follow up), jak również dla chorych, którzy ukończyli leczenie w badaniu (on completion of treatment), oceny bezpieczeństwa dokonano bazując na danych dla populacji, która ukończyła okres obserwacji w badaniu (on completion of follow up). W próbie klinicznej *Spiera 2001* nie podano dla jakiej populacji prezentowane są wyniki, założono zatem konserwatywnie, iż dla populacji zgodnej z regułą ITT. Wszystkie badania przeprowadzono w metodyce *superiority*. Ogólna ocena jakości poszczególnych badań zgodnie z kryteriami Cochrane Collaboration wskazuje na niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (wysoka jakość). Jakość badań zgodnie z skalą Jadad określono jako wysoką (5 pkt) z wyjątkiem próby klinicznej *Spiera 2001*, która cechowała się umiarkowaną wiarygodnością (Tabela 20).

Tabela 20. Ocena heterogeniczności badań dla komparatora: *Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001*

Charakterystyka badania	<i>Hoffman 2002</i>	<i>Jover 2001</i>	<i>Spiera 2001</i>
Metodyka			
Metodyka badania (randomizacja, zaślepienie)	RCT, MC, DB, PLC	RCT, SC, DB, PLC	RCT, MC, DB, PLC
Utrata z badania, [%]	0	14-28	0-16,7*
Hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority**</i>	<i>superiority</i>
Rodzaj przeprowadzonej analizy	ITT _{sk} , ITT _{Bez}	PP _{sk} , PP _{Bez}	bd
Jakość badania wg. Cochrane Collaboration	Wysoka	Wysoka	Wysoka
Ocena jakości badania wg Jadad	5/5 pkt	5/5 pkt	3/5 pkt
Populacja			
Wielkość populacji	98	42	21
Chorzy nowozdiagnozowani, [%]	100	100	100
Chorzy z nawrotem choroby po GKS, [%]	0	0	0
Czas trwania choroby, [dni]	bd	79-100	W okresie miesiąca od diagnozy
Płeć, M/K, [%]	20-38/62-80*	28,6-33,3/ 66,7-71,4*	25-44/56-75*
Wiek chorych, [średnia, w latach]	73-75*	77,6-78*	72-74*
Interwencja i komparator			
Dawkowanie GKS – prednizon wyjściowo [dawka/dzień] redukcja dawki	Max. 60 mg (cztery tygodnie po rozpoczęciu badania zakładano redukcję dawki GKS o 5 mg co 4 dni)	60 mg (po dwóch tygodniach redukcja dawki PRED o 10 mg/tydzień do dawki 40 mg/dzień)	40 - 1000 mg (zakładano redukcje dawki w momencie uzyskiwania kontroli choroby)
Dawkowanie MTX [tydzień]	0,15 mg/kg/tydzień, w przypadku braku AE dawkę MTX podnoszono w okresie 2 tygodni do dawki maksymalnej wynoszącej 15 mg/tydzień	Do 10 mg /tydzień vs PLC	W momencie obniżenia dawki GKS do 30 mg przeprowadzono randomizację do grupy MTX 7,5 mg/tydzień vs PLC

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej - uzupełnienie

Charakterystyka badania		Hoffman 2002	Jover 2001	Spiera 2001
Czas trwania leczenia, [tygodnie]		52	104	bd 104 (okres obserwacji)
Punkty końcowe				
Remisja choroby	Definicja	-	Wyjściową remisję definiowano jako brak objawów choroby i jednoczesną normalizację parametrów laboratoryjnych (po rozpoczęciu leczenia) [n]	-
	Moment czasowy oceny [tygodnie]	-	52, 104	104
Zaostrzenie/ nawrót choroby	Definicja	Nawrót definiowano jako podwyższenie wskaźnika OB. Od zera do ≥ 40 mm /h) oraz co najmniej jednej symptom/objaw GCA, którego nie można przypisać innym czynnikom [% oraz skumulowane odsetki zdarzeń (95% CI)]	Nawrót/zaostrzenie choroby jako nawrót uprzednich lub pojawienie się nowych symptomów charakterystycznych dla GCA poprzedzonych jednoznaczną i trwałą obiektywną poprawą [%]	Nawrót/zaostrzenie choroby jako nawrót uprzednich lub pojawienie się nowych symptomów charakterystycznych dla GCA poprzedzonych jednoznaczną i trwałą obiektywną poprawą [%]
	Moment czasowy oceny [tygodnie]	26, 52	52, 104	104
Skumulowana dawka GKS	Definicja	Brak definicji [mediana, (zakres)]	Brak definicji [średnia (SD)]	Brak definicji (pierwszorzędowy punkt końcowy), [średnia (SD)]
	Moment czasowy oceny [tygodnie]	52	104	104
Terapia ratunkowa prednizonem	Definicja	-	-	-
	Moment czasowy oceny [tygodnie]	-	-	-
Jakość życia	Definicja	-	-	(SF-36 , AIMS) [jedynie ocena jakościowa]
	Moment czasowy oceny [tygodnie]	-	-	104
Bezpieczeństwo	Definicja	AE poszczególne, [n (%)]	AE poszczególne, [n (%)]	AE poszczególne, [n]

Charakterystyka badania	Hoffman 2002	Jover 2001	Spiera 2001
Moment czasowy oceny [tygodnie]	52	104	104

PP: przeprowadzono dwie oddzielne analizy, w oparciu o wyniki dla pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji w badaniu (*on completion of follow up*), jak również dla chorych, którzy ukończyli leczenie w badaniu (*on completion of treatment*); AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; SOC: System Organ Classes; bd - brak danych; * - w zależności od ramienia badania, ** brak informacji wprost;

5.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Tabela 21. 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		
		Hoffman 2002	Jover 2001	Spiera 2001
	Badania			
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	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 (+)	Nieznane (?)	Nieznane (?)
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 (+)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Ryzyko błędu systematycznego		Niskie	Niskie	Niskie (+)

Tabela 22. Ocena jakości włączonych badań w skali Jadad

Pytanie	Hoffman 2002	Jover 2001	Spiera 2001
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0

Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	1	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1	1	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1
MAX	5	5	3

5.1. Ocena jakości zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Tabela 23. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	
Przeglądy systematyczne	Mahr et al. 2007
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	NIE
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	NIE
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	TAK
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ³ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	NIE
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych przeglądu systematycznego?	NIE
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	NIE
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	NIE
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	TAK*
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	NIE
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	NIE**
Suma	3/11

* przyjęto takie założenie, biorąc pod uwagę fakt, iż autorzy dysponowali danymi surowymi z poziomu pacjenta; ** fundusze zdobyto ze źródeł niezależnych

³ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

6. PIŚMIENNICTWO

6.1. Badania włączone

1. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin et al. International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1309-18.
2. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Jan 16;134(2):106-14. PubMed PMID: 11177313.
3. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, Paget SA. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Sep-Oct;19(5):495-501.

6.2. Badania wykluczone (w tym przeglądy systematyczne)

4. Hernández-García C, Soriano C, Morado C, Ramos P, Fernández-Gutiérrez B, Herrero M, Bañares A, Jover JA. Methotrexate treatment in the management of giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(6):295-8. (nieadekwatny typ badania)
5. Kupersmith MJ, Langer R, Mitnick H, Spiera R, Spiera H, Richmond M, Paget S. Visual performance in giant cell arteritis (temporal arteritis) after 1 year of therapy. *Br J Ophthalmol.* 1999 Jul;83(7):796-801. **(nieadekwatna populacja – wyniki dla całej populacji włączonej)**
6. Van der veen MJ., Dinant HJ, van Booma-Frankfort C et al. Can metotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 1996; r55: 218-23 **(nieadekwatna populacja)**

6.2.1. Przeglądy systematyczne

7. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cel arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2789-97. PubMed PMID: 17665429. **(przegląd systematyczny)**
8. Milman N, Hill CL, Whittle SL, El Sayad J, Wells GA. Methotrexate for giant cell arteritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD005323. DOI: 10.1002/14651858.CD005323.pub3 **(przegląd systematyczny- protokół)**