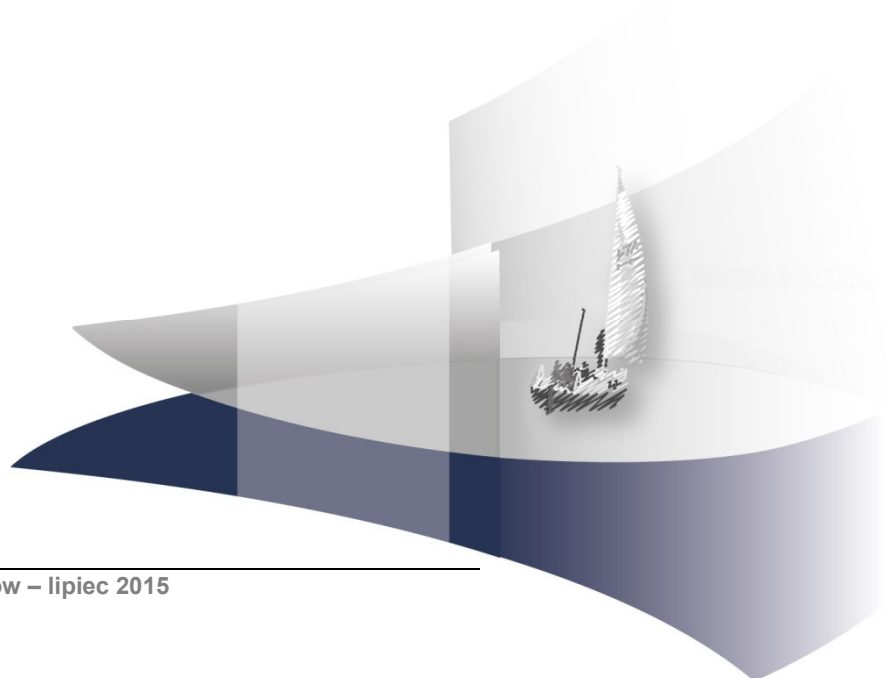
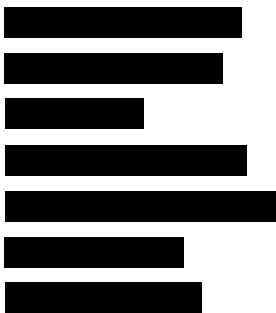


**ANALIZA KLINICZNA Z ELEMENTAMI ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**ADALIMUMAB
W LECZENIU DZIECI
Z UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ POSTACIĄ
ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ**

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 18 sierpnia 2015 roku

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE] analiza problemu decyzyjnego, kwalifikacja badań, charakterystyka badań, obliczenia, formułowanie treści analizy, wnioski, ograniczenia, dyskusja

[REDAKTOWANE] charakterystyka ocenianych interwencji, kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, obliczenia

[REDAKTOWANE] badania długookresowe, ekstrakcja danych poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDAKTOWANE] strategia wyszukiwania, kwalifikacja badań, ekstrakcja danych

[REDAKTOWANE] kwalifikacja badań

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Kontrola językowa: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	14
2. PROBLEM ZDROWOTNY	15
2.1. Definicja	15
2.2. Epidemiologia.....	15
2.3. Etiopatogeneza	18
2.4. Postaci łuszczycy	19
2.5. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia.....	20
2.6. Leczenie	22
2.7. Rokowanie i konsekwencje kliniczne	23
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	25
3.1. Analiza wytycznych praktyki klinicznej.....	25
3.1.1. Leczenie miejscowe	26
3.1.2. Fototerapia.....	26
3.1.3. Leczenie systemowe klasyczne	27
3.1.4. Leczenie systemowe preparatami biologicznymi	27
3.2. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	28
3.2.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	28
3.3. Rekomendacje finansowe	30
3.4. Definiowanie problemu decyzyjnego	31
3.4.1. Populacja	31
3.4.2. Interwencja.....	32
3.4.3. Komparatory	32
3.4.4. Punkty końcowe	33
3.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów	33
4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	35
4.1. Adalimumab (Humira®)	35
4.2. Etanercept (Enbrel®)	37

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	39
5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	39
5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	39
5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy	40
5.2.2. Kryteria wykluczenia	41
5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	41
5.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	42
5.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	43
5.4. Ocena wiarygodności badań.....	43
5.5. Ekstrakcja danych	44
5.6. Analiza statystyczna.....	44
5.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	44
5.6.2. Porównanie pośrednie	45
5.7. Ocena siły dowodów naukowych	46
6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	47
6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej	47
6.1.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla aktywnych technologii (ADA oraz ETA).....	47
6.1.2. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby (placebo).....	48
6.2. Charakterystyka odnalezionych badań klinicznych	49
6.2.1. Dowody naukowe dla adalimumabu	49
6.2.2. Dowody naukowe dla komparatorów	52
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	59
7.1. ADA vs MTX.....	59
7.1.1. Kontrola objawów choroby	59
7.1.2. Jakość życia.....	59
7.1.3. Profil bezpieczeństwa	60
7.2. ETA vs PLC.....	62
7.2.1. Kontrola objawów choroby	62
7.2.2. Jakość życia.....	62
7.2.3. Profil bezpieczeństwa	63
7.3. Wyniki porównania adalimumabu z etanerceptem i placebo.....	64
7.3.1. Kontrola objawów choroby	64
7.3.2. Jakość życia.....	66
7.3.3. Profil bezpieczeństwa	67

8. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA TERAPII ADALIMUMABEM.....	71
8.1. Faza odstawienia	71
8.2. Skuteczność ADA u chorych uprzednio leczonych systemowo z nawrotem choroby.....	71
8.3. Odpowiedź na leczenie podczas terapii długoterminowej	72
8.4. Profil bezpieczeństwa	73
9. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA TERAPII ETANERCEPTEM	75
9.1. Odpowiedź na leczenie podczas fazy przedłużonej	75
9.2. Odpowiedź na leczenie podczas fazy odstawienia i reterapii.....	75
9.3. Odpowiedź na leczenie podczas terapii długoterminowej	76
10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	78
10.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne	78
10.1.1. Adalimumab	78
10.1.2. Etanercept.....	80
11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	82
12. WNIOSKI KOŃCOWE	84
13. OGRANICZENIA.....	86
14. DYSKUSJA	87
15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	91
16. BIBLIOGRAFIA	92
17. SPIS TABEL	99
18. SPIS RYSUNKÓW	101
19. ANEKS.....	102
19.1. Strategia wyszukiwania.....	102
19.1.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla aktywnych komparatorów	102
19.1.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby	105
19.2. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy.....	108
19.3. Badania pierwotne niezakwalifikowane do dalszej analizy.....	113
19.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla aktywnych komparatorów	113
19.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby	114
19.4. Badania w toku.....	115
19.5. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	117
19.6. Szczegółowe dane dla ramienia PLC z badania CADMUS.....	117

19.7. Szczegółowe wyniki kumulacji ilościowej ramion placebo z odnalezionych badań..... 120

INDEKS SKRÓTÓW

AAD	A amerykańska Akademia Dermatologiczna (<i>American Academy of Dermatology</i>)
ADA	Adalimumab
AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
Anty-TNF	Antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF) (<i>anti-Tumor Necrosis Factor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system</i>)
BAD	Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów (<i>The British Association of Dermatologists</i>)
bd	Brak danych
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDA	Kandadyjskie Stowarzyszenie Dermatologiczne (<i>Canadian Dermatology Association</i>)
CDLQI	Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci (<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DLQI	Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EADV	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)

EOW	Co dwa tygodnie (<i>Every Other Week</i>)
ETA	Etanercept
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowej – metoda randomizacji (<i>Interactive Voice Response System</i>)
HLA	Antygen zgodności tkankowej (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
INF	Infliximab
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
LD	Niska dawka interwencji (<i>Low Dose</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
OW	Raz na tydzień (<i>Once a Week</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>P-value</i>)
PASI	Skala oceny nasilenia łuszczycy (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PASI50/75/90/100	Poprawa PASI co najmniej o 50/75/90/100% w stosunku do wartości wyjściowej
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PGA	Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta z łuszczycą dokonywana przez lekarza (<i>Physician's Global Assessment of Psoriasis</i>)
PLC	Placebo
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu (<i>Psoralen and Ultraviolet Therapy</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SADV	Hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii (<i>Spanish Academy of Dermatology and Venereology</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
s.c.	Podskórne podanie leku (<i>Subcutaneous</i>)
SF-36 (MOS – SF-36)	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)

SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TNFR	Receptor dla czynnika martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu (ADA) względem etanerceptu (ETA) oraz naturalnej historii choroby w leczeniu dzieci w wieku od 4. r.ż., z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, spełniających kryteria zaawansowania w skali [REDAKTOWANE], które nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego (PL).

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o dowody naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych i wtórnych przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym Medline, EMBASE, The Cochrane Library).

Przed rozpoczęciem prac zdefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia badań do niniejszej analizy. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana dwuetapowo, przez co najmniej dwóch analityków pracujących w sposób niezależny. Poszukiwano badań RCT, w których oceniano efektywności ADA oraz ETA w populacji pacjentów pediatrycznych (≥ 4 lat) z ciężką postacią łuszczycy.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono dwa odrębne przeszukania systematyczne.

W wyniku pierwszego przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie dowodów naukowych dla aktywnych interwencji zidentyfikowano łącznie 388 niepowtarzających się publikacji, z których do dalszej analizy – w oparciu o pełne teksty – zakwalifikowano 26 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania randomizowane, charakteryzujące się bardzo wysoką wiarygodnością metodyczną (5 punktów w 5-punktowej skali Jadad). W trójramiennym badaniu RCT, obejmującym 114 pacjentów, porównywano ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. z ADA w dawce 0,4 mg/kg m.c. (poza wskazaniem) oraz z metotreksatem (MTX) w dawce 0,1–0,4 mg/kg/tydzień. W drugiej z prac, do której zrekrutowano 211 pacjentów, oceniano ETA w dawce 0,8 mg/kg/tydzień względem PLC.

W wyniku drugiego przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie dowodów naukowych dla naturalnego przebiegu choroby uzyskano łącznie 294 niepowtarzające się pozycje, na podstawie których do analizy klinicznej włączono jedno dodatkowe badanie porównujące PLC względem dwóch różnych schematów dawkowania ustekinumabu. W badaniu wzięło udział łącznie 110 pacjentów, wiarygodność badania oceniono na 4 punkty w 5-punktowej skali Jadad.

Wyniki analizy skuteczności

Adalimumab

ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. w porównaniu z MTX po 16 tygodniach terapii istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 (RB = 1,79 [1,04; 3,06]), PASI100 (NNT = 7 [4; 43]) oraz poprawia jakość życia mierzoną wg kwestionariusza PedsQL (MD = 8,90 [2,97; 14,83]). Obserwowano także tendencje na korzyść ADA w porównaniu do MTX w zakresie kontroli objawów choroby wyrażonej jako PASI90, aczkolwiek obserwowane różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Etanercept

ETA w porównaniu z PLC po 12 tygodniach stosowania istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 (RB = 4,95 [2,83; 8,65]), PASI50 (RB = 3,26 [2,26; 4,71]), PASI90 (4,10 [1,88; 8,95]) oraz oceny „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA (RB = 3,89 [2,31; 6,55]). Ponadto, pacjenci otrzymujący ETA w porównaniu z PLC raportowali wyższą jakość życia mierzoną za pomocą skali CDLQI (MD = -2,30 [-3,75; -0,85]).

Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą jakościową bez dostosowania wskazują na porównywalną skuteczność ADA względem ETA w odniesieniu do redukcji objawów choroby wyrażonej odsetkiem osób uzyskujących PASI75 oraz PASI90, przy czym ADA u numerycznie większego odsetka osób pozwala uzyskać odpowiedź PGA 0/1. Podobnie, pacjenci leczeni ADA raportowali numerycznie większą poprawę jakości życia mierzoną według kwestionariuszy CDLQI oraz PedsQL.

Porównanie ADA z naturalnym przebiegiem choroby przeprowadzono poprzez zestawienie surowych efektów uzyskanych w ramieniu interwencji (ADA) oraz skumulowanych wyników pochodzących z grup placebo dwóch odnalezionych badań RCT. Uzyskane wyniki wskazują, iż ADA w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby charakteryzuje się znacznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi PASI75 (58% vs 12%), PASI90 (29% vs 7%) oraz PGA 0/1 (61% vs 11%), jak również posiada numerycznie silniejszy wpływ na wskaźniki odnoszące się do poprawy jakości życia.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Adalimumab

Stosowanie ADA u pacjentów z łuszczycą przez 16 tygodni nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z MTX (RR=0,90 [0,68; 1,20]). W żadnej z grup nie raportowano wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, wycofania z badania z powodu AE oraz zgonu. Wyniki analizy porównawczej dla zdarzeń występujących u $\geq 5\%$ pacjentów oraz AE specjalnego zainteresowania nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją a komparatorem.

Etanercept

Po 12 tygodniach leczenia ETA w porównaniu z PLC nie zwiększał odsetka chorych doświadczających zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 1,09 [0,88; 1,35]). W żadnej z grup nie raportowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonu. Wyniki analizy porównawczej AE z podziałem na zdarzenia wykazały, iż w grupie

leczonych ETA stwierdzono wyższy niż w ramieniu PLC odsetek chorych doświadczających infekcji ogółem (RR = 1,50 [1,06; 2,12]) oraz nieżytu żołądka i jelit (NNH = 17 [9; 105]). Dla pozostałych AE nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż ADA charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do ETA w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych o ciężkim nasileniu, zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii oraz działań niepożądanych specjalnego zainteresowania. Z kolei ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych było ponad 3-krotnie wyższe w grupie ETA niż u osób otrzymujących ADA (17% vs 5%).

Z kolei pacjenci z grup placebo, które odzwierciedlają naturalny przebieg choroby, w porównaniu z chorymi stosującymi aktywne terapie rzadziej raportowali większość ocenianych zdarzeń za wyjątkiem infekcji górnych dróg oddechowych, których najniższe surowe prawdopodobieństwo wystąpienia stwierdzono w grupie ADA.

Wnioski końcowe

Adalimumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów pediatrycznych z łuszczycą plackowatą o ciężkim stopniu nasilenia. ADA w sposób co najmniej porównywalny do ETA zwiększa kontrolę nad objawami choroby (w ocenie PASI i/lub PGA) oraz poprawia jakość życia pacjenta pediatrycznego, wykazując przy tym akceptowalny profil bezpieczeństwa.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu (ADA) względem etanerceptu (ETA) oraz naturalnej historii choroby w leczeniu dzieci w wieku od 4. r.ż., z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy spełniają kryteria zaawansowania w skali [REDAKTOWANE] oraz nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego (PL).

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe), zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dzieci od 4. r.ż. z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy spełniają kryteria zaawansowania w skali [REDAKTOWANE] oraz nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego (PL).
Oceniana interwencja	Adalimumab
Komparatory	Etanercept, Naturalna historia choroby (placebo).
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia zmian łuszczycowych oceniana przy użyciu wskaźników: PASI, BSA, PGA • jakość życia oceniana z użyciem wskaźników CDLQI, SF-36 Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • działania niepożądane (ogółem, ciężkie, infekcje, nowotwory, zaburzenia wątrobowe), • utrata z badania, w tym z powodu działań niepożądanych.
Metodyka	Randomizowane badania kliniczne

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Łuszczyca (*psoriasis*) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry związaną ze zwiększonymi procesami proliferacyjnymi naskórka. Charakteryzuje się obecnością rumieniowo-grudkowych wykwitów pokrytych srebrzysto-szarą łuską. [1] Łuszczyca jest chorobą nawrotową, niezakaźną, o charakterze dziedzicznym i cechującą się zaburzeniami immunologicznymi. [2]

2.2. Epidemiologia

Łuszczyca jest jedną z najczęstszych chorób skóry [3], dotyka około 1–3% populacji ogólnej, a jej najczęstszą postacią jest łuszczyca plackowata. [4] Szacuje się, iż nawet 25–45% przypadków łuszczycy diagnozowanych jest u osób poniżej 16. r.ż. [5]

Zgodnie z danymi NFZ zapadalność na łuszczycę populacji ogólnej w Polsce wynosi 1-1,5 tys. przypadków/rok, natomiast chorobowość na łuszczycę plackowatą, niezależnie od stopnia jej ciężkości, szacowana jest na 1–3%, zaś dla postaci umiarkowanych i ciężkich na 1–1,5%. [6] Nie odnaleziono natomiast danych pozwalających na określenie epidemiologii łuszczycy w populacji dziecięcej w Polsce.

Rozpowszechnienie łuszczycy u dzieci w badaniach przeprowadzonych na populacji europejskiej waha się w zakresie od 0,22% do 2,15% i we wszystkich pracach jest wyższe u dziewcząt (0,44-1,55%) niż u chłopców (0,35-1,19%). W publikacji Augustin 2013, w której analizowano dane ponad 1,6 mln osób (w tym niespełna 300 tys. dzieci) ubezpieczonych w ramach obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego w Niemczech, chorobowość łuszczycy w populacji dziecięcej (<18. r.ż.) w roku 2009 oszacowano na poziomie 0,45% (w tym 0,42% dla chłopców oraz 0,48% dla dziewcząt). [7] Podobne wyniki zaprezentowano również w innym opracowaniu dotyczącym populacji niemieckiej (Tabela 2). [8]

Chorobowość łuszczycy w populacji pediatrycznej wzrasta wraz z wiekiem. Analiza zaprezentowana w publikacji Matusiewicz 2014 wykazała, iż rozpowszechnienie choroby w populacji niemieckiej zwiększa się od 0,09% do 0,82%, odpowiednio w podgrupie dzieci przed ukończeniem 1. roku życia oraz pacjentów w wieku 18 lat. Rozpowszechnienie łuszczycy u pacjentów w wieku 4 i 6 lat wynosiło odpowiednio 0,1% oraz 0,15%. [8] Podobny trend, wskazujący na wyższą chorobowość łuszczycy u starszych dzieci, zaobserwowano we wcześniejszej analizie na podstawie rejestrów ubezpieczeń zdrowotnych w Niemczech, przy czym odsetek chorych w wieku 4, 6 i 18 lat był wyższy i wynosił odpowiednio 0,3%, 0,41% i 1,21%. [9]

Na wyższą chorobowość łuszczycy w populacji dzieci starszych wskazują również wyniki badania Gelfand 2005, w którym – opierając się na danych zgromadzonych w brytyjskiej bazie General Practice Research Database (GPRD), zawierającej informacje o ponad 8 mln pacjentów – oszacowano, iż łuszczycą dotyka 0,55% dzieci do 9. r.ż. oraz 1,37% osób pomiędzy 10. a 19. r.ż. [10] Z kolei szczególnie wysoki odsetek chorych, wynoszący 2,15%, raportowano w badaniu Naldi 2009 przeprowadzonym na reprezentatywnej grupie uczniów w wieku od 12 do 17 lat z populacji włoskiej (Tabela 2). [11]

Roczną zapadalność na łuszczycę plackowatą w populacji dziecięcej analizowano w pracach przeprowadzonych na populacji włoskiej oraz amerykańskiej i wynosiła ona odpowiednio 57/100 tys. osób oraz 41/100 tys. osób (Tabela 2).

Według oszacowań ekspertów cytowanych w analizie weryfikacyjnej AOTM z 2013 r. liczba dzieci kwalifikująca się do leczenia biologicznego (w tym przypadku etanerceptem) w Polsce będzie wynosić między 100 a 150 rocznie. [12] Oszacowania te nie odpowiadają jednak rzeczywistej praktyce, gdyż obecnie w ramach programu lekowego w Polsce terapia etanerceptem prowadzona jest wyłącznie u 1 pacjenta pediatrycznego.

Tabela 2
Rozpowszechnienie łuszczycy w populacji dziecięcej [7–11, 13, 14]

Kraj	Identyfikator badania	Lata	Wielkość próby	Wiek	Estymator		
					Ogółem	Dziewczynki	Chłopcy
Chorobowość, % [95% CI]							
Niemcy	Augustin 2013 [7]	2009	293 181	0–18	0,45 [bd]	0,48 [bd]	0,42 [bd]
	Matusiewicz 2014 [8]	2007	1 215 684	0–18	0,40 [0,40; 0,40]	0,44 [0,43; 0,46]	0,35 [0,33; 0,36]
	Augustin 2010 [9]	2005	306 020	0–18	0,71 [0,68; 0,74]	0,76 [bd]	0,66 [bd]
Rumunia	Popescu 1999 [11]	1995	1 114	6–12	0,27 [0,00; 0,57]	–	–
Szwecja	Larsson 1980 [11]	1975–1976	8 298	12–17	0,30 [0,18; 0,42]	0,50 [0,25; 0,75]	0,10 [0,00; 0,21]
Wielka Brytania	Gelfand 2005 [10]	1987–2002	114 521 ^b	0–9	0,55 [0,54; 0,56]	0,62 [0,60; 0,64]	0,49 [0,47; 0,50]
				10–19	1,37 [1,35; 1,40]	1,55 [1,51; 1,59]	1,19 [1,15; 1,22]
Włochy	Cantarutti 2015 [13]	2012	145 233	0–14	0,22 [0,20; 0,25]	–	–
		2006			0,09 [0,08; 0,11]	–	–
	Naldi 2009 [11]	1997	3 155	12–17	2,15 [1,59; 2,61]	–	–
Zapadalność, przypadków/100 tys. osób rocznie (95% CI)							
Włochy	Cantarutti 2015 [13]	2012	145 233	0–14	57 [40; 80]	–	–
USA	Tollefson 2010 [14]	1970–1999	357	0–18	40,8 [36,6; 45,1]	43,9 [37,6; 50,2]	37,9 [32,3; 43,6]

a) Całkowita populacja uwzględniona w badaniu (w tym także osoby dorosłe).

2.3. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza łuszczycy do tej pory nie została w pełni poznana. Pod uwagę bierze się natomiast udział czynników:

- genetycznych, obecnie znanych jest 41 loci związanych z podatnością na tę chorobę [2, 15],
- (auto)immunologicznych, w tym proces niekontrolowanej aktywacji limfocytów T oraz zwiększona aktywność cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, IL-17 TNF- α) [2, 16, 17],
- środowiskowych, takich jak: infekcje, leki, stres, nadwaga, nałóg nikotynowy czy nadużywanie alkoholu, które mogą działać jako czynnik indukujący wystąpienie choroby. [18]

Na udział czynników genetycznych w etiopatogenezie łuszczycy wskazuje m.in. sposób jej dziedziczenia, przy czym należy zauważyć, że jest on niejednakowy dla różnych odmian klinicznych choroby. W przypadku, gdy na łuszczycę choruje oboje rodziców, prawdopodobieństwo zachorowania dziecka wynosi 50%, natomiast, gdy chory jest jeden rodzic, prawdopodobieństwo to spada do 16%. [15] U bliźniąt jednojajowych obserwuje się ponad 3-krotnie wyższą zgodność występowania objawów łuszczycy, w porównaniu do bliźniąt dwujajowych – w przypadku, gdy chore jest jedno z bliźniąt dwujajowych, ryzyko wystąpienia łuszczycy u drugiego wynosi około 23%, natomiast w przypadku rozpoznania łuszczycy u jednego z bliźniąt jednojajowych, ryzyko wystąpienia choroby u drugiego z nich rośnie do 72%. [15]

W oparciu o badania epidemiologiczne i genetyczne, wiek zachorowania, obecność określonych antygenów zgodności tkankowej (HLA - *human leukocyte antigen*) oraz przebieg choroby, wyróżnia się dwa typy łuszczycy:

- typ I – tzw. młodzieńczy, najczęstszy, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący z niepełną penetracją genu, występujący w młodym wieku (pierwsze objawy przed 40. r.ż.), o ciężkim, nieregularnym przebiegu, sprzężony z obecnością określonych HLA; postać ta stanowi ok. 75% przypadków łuszczycy zwykłej,
- typ II – tzw. dorosły, pojawia się sporadycznie, z początkiem po 40. r.ż., z ujemnym wywiadem rodzinnym, o przebiegu łagodniejszym, miejscowym oraz słabym związkiem z HLA; postać ta stanowi ok. 25% łuszczycy zwykłej. [18]

Powstawanie zmian łuszczycowych uwarunkowane jest mechanizmami immunologicznymi uzależnionymi od wzajemnej interakcji limfocytów T i keratynocytów. Istnieją dwie teorie rozwoju łuszczycy. W pierwszej zakłada się, że keratynocyty pobudzone przez czynniki zewnętrzne produkują cytokiny aktywujące limfocyty T. Według drugiej teorii istnieje defekt immunologiczny, w wyniku którego pobudzane są keratynocyty do produkcji cytokin. [2] Niezależnie od tego, która teoria jest bliższa rzeczywistości, bezsprzeczny wydaje się udział cytokin w procesie chorobowym, co stało się podstawą wprowadzenia leków biologicznych w terapii łuszczycy.

Główne mechanizmy patofizjologiczne choroby to hiperprolifерacja naskórka, rozrost naczyń krwionośnych skóry oraz gromadzenie się komórek zapalnych. [16, 17] W warstwie podstawnej naskórka wzrasta ilość proliferujących keratynocytów, które tracą zdolność do różnicowania się. Prowadzi to do powstawania grubych srebrnawych łusek. Przemiana komórkowa (szybkość wzrostu naskórka) u chorych na łuszczycę jest około 8 razy większa niż u osób zdrowych. [16] W górnej części skóry właściwej dochodzi do rozszerzenia światła naczyń krwionośnych oraz ich proliferacji, czego przejawem jest czerwone zabarwienie blaszek łuszczycowych. [19] W skórze właściwej i naskórku gromadzą się komórki zapalne, zwłaszcza neutrofile i limfocyty T.[2]

2.4. Postaci łuszczycy

Poszczególne rodzaje kliniczne łuszczycy występują z inną częstotliwością u osób dorosłych i u dzieci. Wśród dzieci wyróżnia się następujące typy łuszczycy:

- **Łuszczycy zwykła** (*psoriasis vulgaris*) – coraz częściej określana mianem **plackowatej** (ang.: *plaque psoriasis*), jest najczęstszą postacią tego schorzenia. [4] To także najczęściej występująca postać łuszczycy wśród dzieci, diagnozowana u około 69% przypadków. [20] Pierwotnym wykwitem łuszczycowym jest czerwona, odgraniczona od otoczenia grudka o drobnopłatowo złuszczej się powierzchni. Grudki zlewają się następnie w większe blaszki, tworząc ogniska łuszczycowe pokryte srebrzystymi, mocno przylegającymi łuskami, po zdrapaniu których uwidacznia się błyszcząca powierzchnia (tzw. objaw świecy stearynowej), a następnie kropelkowe krwawienie. [16, 18] U dzieci zmiany chorobowe są zwykle mniejsze, cieńsze i mniej łuszczące się. Występują przede wszystkim na skórze głowy i twarzy, ale także łokciach, kolanach, tułowiu oraz pachwinach. Zmianom skórnym mogą towarzyszyć zmiany w obrębie paznokci. [21]
- **Łuszczycy pieluszkowa** (*psoriatic diaper rash*) – występuje u dzieci do 2. r.ż. W przeciwieństwie do pieluszkowego zapalenia skóry (ang.: *diaper dermatitis*) rumienie łuszczycy pieluszkowej są wyraźniejsze i jaśniejsze, o określonych granicach oraz różnym nasileniu świądu, angażujące pachwiny. Po 1–2 tyg. od wystąpienia rumienia u niektórych z dzieci rozwijają się klasyczne zmiany łuszczycowe na twarzy, głowie, tułowiu i kończynach. [5]
- **Łuszczycy grudkowa (kropelkowata)** (*guttate psoriasis*) – rodzaj łuszczycy występujący u dzieci (6,4–44%), zwykle pojawiający się nagle, czasami po zakażeniu gardła paciorkowcami. Objawia się zmianami skórnymi wielkości do 1 cm, występującymi na całej powierzchni ciała, a w szczególności w obrębie kończyn. Zmiany łuszczycowe zwykle ustępują samoistnie po 3–4 miesiącach. W niektórych przypadkach mogą się utrzymywać przez dłuższy czas, zwiększając swoją powierzchnię i przypominać łuszczycę plackowatą. [5]
- **Łuszczycy liniowa** (*linear psoriasis*) – rzadka postać łuszczycy, której zmiany widoczne są w okolicach linii Blaschki. Może występować zarówno w dzieciństwie, jak i wieku dorosłym, zajmując przede wszystkim tułów lub kończyny. [5]

- **Łuszczyca krostkowa** (*psoriasis pustulosa*) – u dzieci diagnozowana jest rzadko [5], charakteryzuje się rumieniowo-wysiękowymi zmianami z obecnością drobnych, jałowych, brązowawych krost będących wynikiem gromadzenia się i rozpadu granulocytów wielojądrowych. Łuszczyca krostkowa występuje w postaci miejscowej (np. na powierzchni dłoni i stóp) lub uogólnionej, może towarzyszyć łuszczycy zwyczajnej. [2, 18] U dzieci jednym z wariantów łuszczycy krostkowej są charakterystyczne formy pierścieniowe związane ze zmianami rumieniowato-złuszczającymi i krostami peryferyjnymi, które w konsekwencji mogą prowadzić do gorączki, aseptycznego zapalenia szpiku i zaburzeń płuc. [5] Rzadkimi komplikacjami łuszczycy krostkowej u dzieci mogą być: niewydolność nerek, żółtaczka zastoinowa, zmiany lityczne kości, zapalenie szpiku.
- **Łuszczyca stawowa** (*psoriasis arthropatica*) – seronegatywne zmiany stawowe charakteryzujące się stanem zapalnym powierzchni okołostawowych, prowadzące do obrzęku, bolesności i ograniczenia ruchomości stawów. [2] Łuszczyca stawowa występuje u 5–42% pacjentów, natomiast rzadko diagnozuje się ją wśród dzieci. [5]
- **Erythrodermia łuszczycowa** (*erythrodermia psoriatica*) – objawia się uogólnionym rumieniem i złuszczeniem się całej powierzchni skóry. [16] Rozległe zmiany mogą prowadzić do hipertermii, hipalbuminemii oraz ciężkiej niewydolności serca. [2] W populacji dziecięcej występuje rzadziej niż u osób dorosłych. [5]

2.5. Ocena nasilenia choroby i skuteczności leczenia

Łuszczycę dzieli się również w zależności od nasilenia choroby na postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. [20, 22, 23] Zgodnie z konsensusem ekspertów w dziedzinie dermatologii, w ocenie stopnia nasilenia procesu łuszczycowego u dorosłych zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami:

- **PASI** (*Psoriasis Area and Severity Index*) – skala oceny nasilenia łuszczycy,
- **BSA** (*Body Surface Area*) – indeks pozwalający na obliczenie procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę,
- **DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych. [23] W przypadku dzieci wskazane jest stosowanie skali CDLQI (*Children Dermatology Life Quality Index*). [24]

Zgodnie z wytycznymi NICE, PASI oraz BSA nie są zatwierdzonymi wskaźnikami do stosowania u dzieci i młodzieży. [24] Ponieważ jednak skale te są wykorzystywane w badaniach klinicznych populacji dziecięcej, w codziennej praktyce klinicznej [25], jak również stanowią kryterium kwalifikacyjne do leczenia biologicznego w polskiej praktyce refundacyjnej, poniżej zaprezentowano ich krótką charakterystykę.

Wskaźnik PASI obliczany jest przez lekarza na podstawie oceny stopnia zaawansowania trzech objawów chorobowych: rumienia, nacieku oraz łuszczenia się zmian skórnych, a także powierzchni obszaru dotkniętego łuszczycą. Oceny dokonuje się w osobno w obrębie głowy, kończyn górnych,

kończyn dolnych i tułowia. Wskaźnik PASI przyjmuje wartość w granicach od 0 do 72 pkt, gdzie wyższy wynik wskazuje na bardziej zaawansowaną postać choroby. [26] Ocena skuteczności leczenia przedstawiana jest natomiast w formie procentowej redukcji wyjściowego wyniku PASI np. o 50%, 75% lub 90%, i oznaczana jest odpowiednio jako PASI50, PASI75 lub PASI90. Wskaźnik PASI75, uznawany za podstawowe kryterium sukcesu leczenia łuszczycy, oznacza 75-procentową poprawę objawów w zakresie zmian skórnych. [23]

Wskaźnik BSA jest to procentowy wskaźnik powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (0–100%). Obliczany jest przez lekarza wg zasady dziewięciu, wg której każda z określonych części ciała odpowiada w przybliżeniu 9% jego powierzchni, przy czym zasadę tę można stosować u dorosłych. [27, 28]

Skala CDLQI to 10-punktowy kwestionariusz (dostępny także w wersji obrazkowej), na podstawie którego oceniane są takie obszary życia pacjenta pediatrycznego, jak: objawy i związane z nimi odczucia, aktywność codzienna, szkoła lub wakacje, relacje osobiste, sen oraz leczenie. W każdym pytaniu przydzielić można maksymalnie 3 pkt (bardzo duży wpływ choroby) a minimalnie 0 pkt (brak wpływu choroby). Wynik, mieszczący się w zakresie od 0 do 30, pozwala określić wpływ łuszczycy na codzienne życie pacjenta, a im wyższa jego wartość, tym większy wpływ choroby (Tabela 3). [29] Wartość minimalnej klinicznie istotnej zmiany (MCID) dla tej skali została określona na poziomie 2,5, przy czym nadal jest to obszar wymagający dalszych analiz. [30]

Tabela 3
Interpretacja wyniku skali CDLQI [29]

Liczba uzyskanych punktów	Interpretacja wyniku
0–1	Brak wpływu choroby na życie pacjenta
2–6	Niewielki wpływ choroby na życie pacjenta
7–12	Umiarkowany wpływ choroby na życie pacjenta
13–18	Bardzo duży wpływ choroby na życie pacjenta
19–30	Ogromny wpływ choroby na życie pacjenta

Jako łuszczycę łagodną traktuje się przypadki choroby, w których PASI wynosi ≤ 10 punktów, BSA $\leq 10\%$ oraz DLQI ≤ 10 punktów, natomiast jeśli wynik PASI i/lub BSA oraz DLQI wynosi > 10 , wtedy u pacjentów rozpoznaje się łuszczycę o postaci umiarkowanej do ciężkiej. [23] Na ogół łuszczycyca o nasileniu przekraczającym 10 punktów w skali PASI i/lub BSA stanowi przyczynę dużego obniżenia jakości życia pacjentów. [4, 22] Obecnie nie przyjęto kryteriów obiektywnych dla rozróżnienia łuszczycy umiarkowanej od ciężkiej. [4, 22]

2.6. Leczenie

Podejście terapeutyczne w leczeniu łuszczycy u dzieci zależne jest od nasilenia symptomów choroby oraz wieku samego pacjenta. [25] Leczenie łuszczycy w populacji pediatrycznej nie odbiega przy tym zasadniczo od leczenia osób dorosłych, a trzy główne strategie leczenia to:

- leczenie miejscowe,
- fototerapia i fotochemioterapia,
- leczenie systemowe (w tym leki biologiczne). [22]

Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe włącza się w przypadku zmian ograniczonych (PASI ≤ 10 pkt, BSA $\leq 10\%$) w celu usunięcia łusek, a następnie zahamowania nadmiernej proliferacji naskórka, a także jako leczenie uzupełniające w cięższych przypadkach choroby. W trakcie prowadzenia terapii miejscowej w populacji dziecięcej należy zwrócić uwagę na fakt większego stopnia wchłaniania leków miejscowych przez skórę dzieci w porównaniu do skóry osób dorosłych, a tym samym na zwiększone ryzyko rozwoju działań niepożądanych w tej populacji. [22]

Do miejscowego leczenia łuszczycy u dzieci stosuje się preparaty glikokortykosteroidowe o małej i średniej sile działania, pochodne witaminy D₃, cygnolinę. [22]

Fototerapia i fotochemioterapia

Foto- i fotochemioterapia mają ograniczone zastosowanie w leczeniu łuszczycy u dzieci (terapię można rozważać u starszych dzieci), przede wszystkim ze względu na wysokie ryzyko działania rakotwórczego terapii. W leczeniu populacji pediatrycznej, w uzasadnionych przypadkach, stosuje się przede wszystkim fototerapię wąskozakresową UVB (311 nm). [22, 31]

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe stosuje się w populacji pediatrycznej w przypadku nasilonych symptomów choroby (PASI > 10 pkt., BSA $> 10\%$). W leczeniu tym wykorzystuje się retinoidy (acytretyna) oraz preparaty o działaniu immunosupresyjnym (cyklosporyny A i metotreksat). [22]

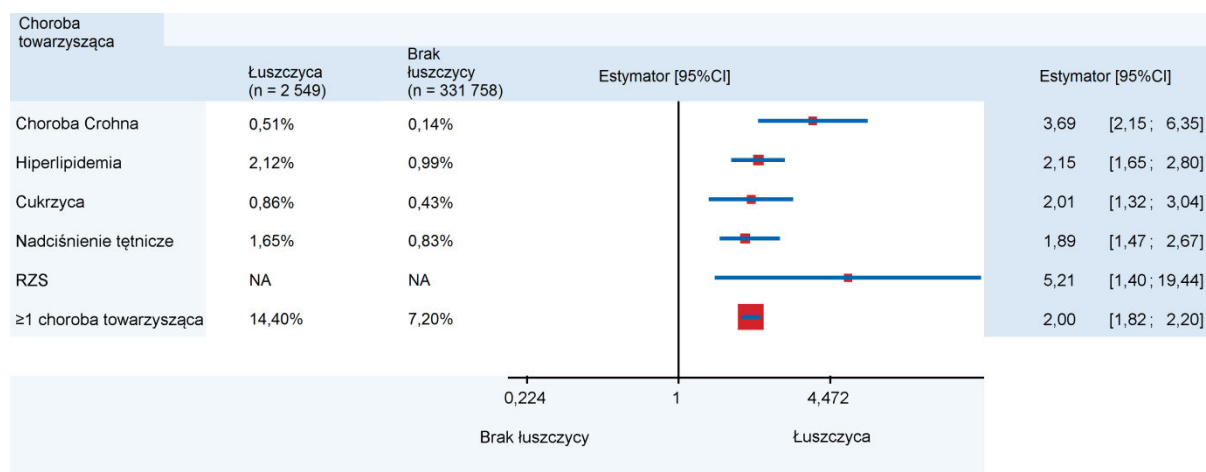
W leczeniu łuszczycy u dzieci w przypadku, gdy pacjent nie odpowiedział na klasyczne metody terapii ogólnej, stosowane mogą być biologiczne leki immunomodulujące: adalimumab oraz etanercept [22, 32, 33], przy czym w leczeniu niektórych przypadków poza wskazaniem rejestracyjnym stosowany bywa również infliksimab. [20, 25]

2.7. Rokowanie i konsekwencje kliniczne

Łuszczyca jest chorobą przewlekłą, trwającą przez całe życie, z okresami remisji i zaostrzeń. Przebieg jest zmienny, a nasilenia nawrotów, lokalizacji wykwitów jak i czasu remisji łuszczycy nie da się przewidzieć. [16, 18]

Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci cierpiących z powodu łuszczycy wzrasta ryzyko rozwoju ciężkich, przewlekłych i/lub zagrażających życiu chorób. W populacji pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych dwa razy częściej niż w populacji dzieci zdrowych obserwuje się występowanie co najmniej jednej przewlekłej choroby towarzyszącej. Wyniki uzyskane na podstawie rejestrów ubezpieczeń zdrowotnych w Niemczech, w grupie ponad 333 tys. osób w wieku 0-20 lat wykazały, iż u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do osób bez łuszczycy znamienne częściej diagnozuje się hiperlipidemię, nadciśnienie, cukrzycę, reumatoidalne zapalenie stawów oraz chorobę Crohna. [9, 34]

Rycina 1.
Ryzyko chorób towarzyszących w populacji pediatrycznej z łuszczycą plackowatą (na podstawie [9])



Wśród chorych na łuszczycę obserwuje się również większą częstość występowania nowotworów złośliwych, w tym nieczerniakowych raków skóry, będących efektem foto(chemio)terapii. [35, 36] Średni czas życia osób z tym schorzeniem jest krótszy od populacji ogólnej średnio o 10 lat, a w przypadku osób chorujących od dzieciństwa, nawet o 20 lat. [37]

Rozwój choroby w wieku dziecięcym wywiera także bardzo duży wpływ na jakość życia pacjenta, zarówno w okresie przedszkolno-szkolnym, jak i nie pozostaje bez wpływu na okres dorosłości. Wpływ tej choroby na jakość życia pacjenta pediatrycznego jest porównywalny do obserwowanego w innych schorzeniach takich jak astma, cukrzyca czy zapalenie stawów, a nawet większy niż obserwowany w przypadku łysienia dziecięcego. Ponadto, zaburzone jest życie społeczne dzieci z łuszczycą. Pacjenci często doświadczają zastraszania, dokuczania, odrzucenia przez rówieśników, a nawet przemocy fizycznej, co z kolei może prowadzić do rozwoju zaburzeń depresyjnych oraz lękowych. Łuszczyca ogranicza także aktywność rekreacyjną u 15–30% dziecięcych pacjentów. [38]

Mimo postępów w leczeniu i farmakologii łuszczycy nadal pozostaje chorobą, której terapia doprowadza jedynie do remisji zmian chorobowych i musi być prowadzona do końca życia. [37] Właściwe postępowanie może jednak w znacznej części przypadków zahamować postęp choroby i poprawić jakość życia pacjentów. [23]

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano łącznie 8 wytycznych zawierających rekomendacje terapeutyczne wraz z ich uaktualnieniami w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne)	Postępowanie w łuszczycy zwyczajnej oraz łuszczycy wieku dziecięcego	2012	[22]
Wytyczne zagraniczne			
AAD (<i>American Academy of Dermatology</i>)	Zalecenia terapeutyczne w łuszczycy oraz w łuszczycowym zapaleniu stawów (z uwzględnieniem populacji dziecięcej)	2008–2011	[39–43]
BAD (<i>The British Association of Dermatologists</i>)	Leczenie biologiczne w łuszczycy (z uwzględnieniem populacji dziecięcej)	2009	[44]
CDA (<i>Canadian Dermatology Association</i>)	Postępowanie w łuszczycy plackowatej (z uwzględnieniem populacji dziecięcej)	2009	[31]
DSDV (<i>Dutch Society of Dermatology and Venereology</i>)	Zalecenia terapeutyczne w łuszczycy (z uwzględnieniem populacji dziecięcej)	2011	[45]
Konsensus niemiecki (<i>German expert consensus</i>)	Zalecenia terapeutyczne w łuszczycy u dzieci oraz młodzieży	2011	[46]
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	Zalecenia terapeutyczne w łuszczycy (z uwzględnieniem populacji dziecięcej)	2012-2014	[24, 47]
SADV (<i>Spanish Academy of Dermatology and Venereology</i>)	Leczenie biologiczne w łuszczycy (z uwzględnieniem populacji dziecięcej)	2013	[48]

3.1.1. Leczenie miejscowe

W przypadku ograniczonych zmian łuszczycowych o niewielkim nasileniu odnaleziono wytyczne rekomendują rozpoczęcie leczenia miejscowego. [22, 24, 31, 40, 45, 46] Jako leki pierwszego rzutu w tym wskazaniu wymienia się glikokortykosteroidy (o niskiej lub średniej sile działania, u dzieci od 1. r.ż.) i/lub pochodne witaminy D₃ (dzieci od 6. r.ż.) [24, 31, 45, 46], a także w nielicznych opracowaniach ditranol. [22, 45] Jednocześnie wskazuje się na synergistyczne działanie glikosteroidów oraz pochodnych witaminy D₃ i możliwość stosowania preparatów złożonych. [45, 46] Wszystkie z odnalezionych dokumentów wskazują także, iż stosowanie miejscowe glikokortykosteroidów u dzieci wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań o charakterze miejscowym lub systemowym, co należy zakomunikować i przedyskutować z opiekunami leczonego dziecka. [22, 24, 31, 40, 45, 46] Pochodne witaminy D₃ są przy tym uważane za stosunkowo bezpieczne [31, 40, 45, 46], zaś ditranol, ze względu na ryzyko wystąpienia podrażnień, powinno się stosować pod ścisłą kontrolą lekarza. [31, 40, 45, 46]

W przypadkach, gdy zmiany łuszczycowe występują na twarzy, rozważyć można zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny. [22, 45]

Leki keratolityczne, ze względu na możliwość wchłaniania przez skórę i wywoływania działań toksycznych, należy stosować u dzieci z dużą ostrożnością i tylko na niewielkich obszarach ciała. [22, 40, 46]

Należy także pamiętać o właściwej pielęgnacji i nawilżaniu skóry przy pomocy emolientów. [22, 24, 31, 40, 49]

3.1.2. Fototerapia

U dzieci >12. r.ż. w sytuacji, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne, a zmiany łuszczycowe rozległe, można rozważyć wprowadzenie fototerapii. [22, 24, 31, 42, 45]

Spośród dostępnych form fototerapii w populacji pediatrycznej rekomenduje się fototerapię wąskozakresową UVB 311 nm, przy czym – z powodu możliwego działania kancerogennego – terapia UVB powinna być zalecana w przypadkach, gdy przewidywane korzyści u chorego przeważają nad możliwym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. [22, 24, 31, 42, 45]

Fotokemioterapia (PUVA) nie jest rekomendowaną opcją terapeutyczną w leczeniu dzieci [24, 45]. Jeśli jednak istnieją wskazania do zastosowania tej terapii, powinna być ona przeprowadzona z wyjątkową ostrożnością. [22, 31, 46]

3.1.3. Leczenie systemowe klasyczne

W przypadku pacjentów pediatrycznych z łuszczycą o dużym nasileniu, a szczególnie u dzieci ze znacznie obniżoną jakością życia oraz w przypadku, gdy łuszczycy nie może być kontrolowana za pomocą leczenia miejscowego i/lub fototerapii, zaleca się wprowadzenie leczenia ogólnego z zastosowaniem metotreksatu, cyklosporyny lub acytretyny. [22, 24, 31, 43, 46]

Część wytycznych rekomenduje zastosowanie metotreksatu jako systemowego leku pierwszego rzutu. [22, 24, 45] W pozostałych opracowaniach nie przedstawiono natomiast konkretnej ścieżki terapeutycznej na tym etapie leczenia. Wraz z metotreksatem wytyczne zalecają suplementację kwasu foliowego, w celu ochrony przed toksycznym wpływem leku na szpik kostny, przewód pokarmowy i wątrobę. Cyklosporyna, ze względu na dużą toksyczność, rekomendowana jest jedynie w najcięższych przypadkach łuszczycy lub w sytuacjach wyjątkowych, np. w czasie nagłych zaostrzeń choroby. [24, 31, 41, 45, 46] Podczas terapii cyklosporyną należy monitorować ciśnienie krwi dziecka oraz poziom kreatyniny. [46] Acytretynę zaleca się w sytuacji, gdy leczenie metotreksatem lub cyklosporyną jest nieskuteczne [24] oraz w terapii łuszczycy krostkowej i erythrodermicznej. [46] Należy przy tym pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych acytretyny, tj. zaburzeniach procesu kostnienia, i stale monitorować wzrost dziecka. [22, 31, 41] Ponadto, wytyczne nie zalecają stosowania acytretyny u dziewcząt w wieku rozrodczym z uwagi na możliwe działanie teratogenne. [31, 45]

3.1.4. Leczenie systemowe preparatami biologicznymi

Rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi w populacji pediatrycznej wskazane jest w przypadku postaci łuszczycy o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, gdy pacjent nie wykazuje odpowiedzi na inne metody terapii lub nie może ich stosować ze względu na brak tolerancji, działania niepożądane, lub choroby współistniejące. [22, 31, 43–46, 48] Polskie wytyczne PTD precyzują dodatkowo, iż leczenie biologiczne może zostać wdrożone w przypadku braku poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch różnych metod leczenia systemowego. [22]

Ze względu na rejestrację adalimumabu w analizowanym wskazaniu w roku 2015 dotychczas opublikowane wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu biologicznym łuszczycy u dzieci i młodzieży rekomendują jedynie etanercept, który – zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi – można stosować u osób od 6. roku życia. [22, 31, 43–46, 48] Wytyczne amerykańskie z 2009 roku wskazują jednak na możliwość pozarejestracyjnego leczenia dzieci przy użyciu zarówno adalimumabu, jak i infliksimabu, po wcześniejszym uzyskaniu zgody opiekuna. [43] Kryteria ciężkości choroby, które kwalifikują pacjenta pediatrycznego do leczenia biologicznego, zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia łuszczycy preparatami biologicznymi

Nazwa towarzystwa/ rok publikacji	Rekomendacje	
	Wskazania	Proponowany schemat leczenia
PTD / 2012	Dzieci ≥ 6 . r.ż. z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI >10 pkt, BSA $>10\%$) w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na przynajmniej dwie klasyczne metody terapii ogólnej, a także w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania.	etanercept
AAD / 2010	Dzieci ze zmianami łuszczycowymi zajmującymi ponad 5% powierzchni ciała (BSA $>5\%$), w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego i z przeciwwskazaniami do fototerapii (UVB).	etanercept: 0,8 mg/kg/tydz.; możliwe także adalimumab oraz infliksimab (poza wskazaniem)
BAD / 2009	Dzieci $\geq 8^a$ r.ż. z ciężką łuszczycą (PASI ≥ 10 pkt i/lub BSA $>10\%$ oraz DLQI >10 pkt), w przypadku przeciwwskazań do fototerapii i standardowego leczenia ogólnego, braku tolerancji lub odpowiedzi na standardową terapię systemową.	etanercept: 0,8 mg/kg/tydz.
CDA / 2009	Dzieci ≥ 4 . r.ż. ^b	etanercept: 0,8 mg/kg/tydz.
DSDV / 2011	Dzieci z umiarkowaną i ciężką łuszczycą, w przypadku niepowodzenia, braku tolerancji lub przeciwwskazań do terapii miejscowych, fototerapii (UVB) i standardowego leczenia ogólnego (MTX).	etanercept: 0,8 mg/kg/tydz.
Konsensus niemiecki / 2010	–	etanercept
SADV / 2013	Dzieci ≥ 6 . r.ż.	etanercept: 0,8 mg/kg/tydz.

a) Początkowo wskazania rejestracyjne dotyczące leczenia łuszczycy zwykle obejmowały populację dzieci w wieku od 8 lat, jednakże obecnie zgodnie z ChPL wskazaniami objęte są dzieci od 6 r.ż.;

b) Publikacja zawiera wytyczne dotyczące dzieci, jednak z powodu małej ilości dostępnych danych nie przedstawia twardych rekomendacji.

Leki biologiczne powinny być przepisywane dzieciom ze szczególną ostrożnością z uwagi na brak danych odnośnie długoterminowego bezpieczeństwa ich stosowania. [31, 44–46] Wytyczne DSDV zalecają, aby dzieci leczone etanerceptem były rejestrowane w narodowej bazie danych w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tego leku. [45]

3.2. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

3.2.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie leczenie ciężkiej postaci łuszczycy u dzieci w wieku od 6 do 18 lat za pomocą preparatów biologicznych finansowane jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” i obejmuje terapię z wykorzystaniem etanerceptu. [50]

Poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji oraz zasad leczenia pacjentów w ramach wspomnianego PL.

Kryteria kwalifikacji pacjentów pediatrycznych do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie z następujących kryteriów:

- pacjenci w wieku ≥ 6 . roku życia,
 - pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;
 - pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:
 - **PASI >18 oraz**
 - **DLQI (ewentualnie CDLQI) >10 oraz**
 - **BSA >10%**
 - pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej:
 - leczenie metotreksatem w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach,
 - leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
 - leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach.
- [50]

Dodatkowo, bez konieczności spełnienia ostatniego z kryteriów włączenia do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej. [50]

Pacjent kwalifikowany jest do programu przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, który powoływany jest przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. [50]

Kryteria zakończenia udziału pacjenta w terapii biologicznej

- brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj. zmniejszenie wartości PASI < 75% albo niezyskanie poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50–75% wraz z jednoczesnym niezyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI/CDLQI o minimum 5 punktów,
- utrata odpowiedzi na leczenie (PASI >18, BSA > 10%. DLQI/CDLQI > 10) po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie,
- wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - reakcja alergiczna na lek;
 - zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby;
 - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;

- o stwierdzenie choroby nowotworowej;
- o stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia. [50]

Określenie czasu leczenia w programie

Podawanie ETA w ramach PL należy kontynuować do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak nie dłużej niż 24 tygodnie. W uzasadnionych przypadkach u niektórych pacjentów można zastosować terapię trwającą powyżej 24 tygodni. Długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. [50]

Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki ETA. [50]

Kryteria ponownego włączenia do programu

Pacjent, u którego osiągnięto co najmniej niską aktywność choroby, może być ponownie włączony do programu, jeżeli stwierdzono nawrót choroby, definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI/CDLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10. O ponownej kwalifikacji do programu decyduje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. [50]

3.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji zajmujących się oceną technologii medycznych stowarzyszonych w INAHTA, dotyczące finansowania ze środków publicznych leczenia biologicznego (ADA, ETA) w łuszczycy plackowatej w populacji dziecięcej.

Rekomendacje AOTM (obecnie AOTMiT)

W rekomendacji z dnia 28 stycznia 2013 roku Prezes AOTM, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ETA w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10: L40.0)” u dzieci od 6. do 18. r.ż. z ciężką postacią choroby, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. [51]

Prezes AOTMiT nie wydał opinii odnośnie finansowania terapii łuszczycy w populacji pediatrycznej z wykorzystaniem ADA.

Rekomendacje zagranicznych agencji HTA

Finansowanie ze środków publicznych terapii ADA rekomendowane jest przez NHS Scotland w leczeniu dzieci od 4 r.ż. z ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą, spełniających kryteria zaawansowania w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10 , którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia. [52]

Finansowanie ze środków publicznych terapii ETA w leczeniu dzieci z ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem tolerancji na leczenie systemowe lub fototerapię, jest rekomendowane natomiast przez 3 zagraniczne agencje HTA: NHS Scotland, HAS i PBAC. [53–57]

Agencje NICE oraz CADTH nie wydały żadnej opinii na temat finansowania leczenia biologicznego w terapii łuszczycy w populacji pediatrycznej.

Tabela 6.
Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy w populacji pediatrycznej

Lek biologiczny	AOTMIT	NICE	NHS Scotland	HAS	PBAC	CADTH
Adalimumab	BR	BR	R (2015) [52]	BR	BR	BR
Etanercept	R (2009)	BR	R (2009, 2012) [53, 54]	R (2009, 2012) [56, 58]	R (2012) [59]	BR

3.4. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.4.1. Populacja

Obecnie leczenie biologiczne łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w Polsce finansowane jest w zakresie programu lekowego obejmującego pacjentów w wieku od 6. roku życia z ciężkim zaawansowaniem choroby, w ramach którego jedyną opcję dostępną w tej grupie chorych stanowi ETA. Aktualnie stosowane w praktyce klinicznej kryteria oceny nasilenia objawów chorobowych nie pozwalają jednak na jednoznaczną i obiektywną identyfikację chorych z ciężką postacią schorzenia. Powodem tego jest heterogenna manifestacja łuszczycy w odniesieniu do rodzaju zmian skórnych, ich nasilenia, lokalizacji, a także wpływu na jakość życia i funkcjonowanie chorego. Tym samym stopień ciężkości schorzenia i jego wpływ na jakość życia u chorych może się znacząco różnić pomimo tej samej wartości wskaźnika nasilenia PASI czy objętej zmianami powierzchni ciała. Analogicznie, nawet niewielkie powierzchniowo zmiany chorobowe umiejscowione na twarzy lub w miejscach wrażliwych mogą w większym stopniu upośledzać funkcjonowanie pacjenta niż znacznie większe ogniska umiejscowione w obszarach niewidocznych. [60]

Aktualnie przyjęte kryteria kwalifikacji pacjentów pediatrycznych do PL, zdefiniowane jako PASI > 18 , DLQI > 10 oraz BSA $> 10\%$, są bardzo restrykcyjne, przez co wykluczają możliwość podjęcia leczenia

biologicznego u części chorych z ciężkim nasileniem choroby. Obserwacje kliniczne wskazują bowiem, iż łuszczyca o nasileniu w stopniu ciężkim dotyczy wszystkich chorych z PASI >12, co nie wyklucza części osób z niższymi wartościami współczynnika. [60] Tym samym wydaje się zasadne złagodzenie kryteriów umożliwiających wdrożenie terapii biologicznej, zaś ostateczna decyzja dotycząca sposobu leczenia powinna pozostawać w gestii lekarza oceniającego nasilenie choroby w sposób indywidualny u każdego pacjenta. Zmiana kryteriów kwalifikacji do PL polegająca na obniżeniu progu wartości współczynnika nasilenia PASI ma ponadto swoje uzasadnienie w świetle aktualnych wytycznych praktyki klinicznej. Zgodnie z zaleceniami PTD leczenie biologiczne należy rozważyć u pacjentów z PASI >10 oraz BSA >10. [22] Podobnie w opinii BAD tę formę terapii można wdrożyć u pacjentów pediatrycznych z PASI >10 pkt i/lub BSA >10% oraz DLQI >10 pkt. [44]

W oparciu o wyniki badania RCT Komisja Europejska w dniu 26 marca 2015 roku zdecydowała o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych produktu Humira o dzieci i młodzież od 4. roku życia, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na skutek wcześniejszego leczenia miejscowego i fototerapii lub nie kwalifikują się do takiego leczenia. W związku z powyższym populację docelową, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, stanowią dzieci i młodzież ze zdiagnozowaną łuszczycą o ciężkim stopniu nasilenia i spełniający łącznie następujące kryteria:

- wiek od 4. roku życia,
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- brak możliwości przyjmowania następujących terapii z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych (zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego):
 - terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny,
 - fototerapii,
 - PUVA.

3.4.2. Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi ADA w dawce: 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg) we wstrzyknięciu podskórnym co tydzień (pierwsze dwie dawki), a następnie co drugi tydzień.

3.4.3. Komparatory

Komparatorami w analizie oceny technologii medycznej dla ADA będą:

- u pacjentów w wieku od 4 do 5 lat: naturalna historia choroby,
- u pacjentów w wieku od 6 lat: etanercept podawany podskórnym w dawce 0,8 mg/kg m.c. (maksymalnie 50 mg) raz w tygodniu przez maksymalnie 24 tygodnie.

3.4.4. Punkty końcowe

Mając na uwadze to, iż łuszczyca pozostaje chorobą, której terapia doprowadza jedynie do remisji zmian chorobowych, a właściwe postępowanie może w znacznej części przypadków zahamować postęp choroby i poprawić jakość życia pacjentów [23, 37], w ramach niniejszej analizy ocenione zostaną punkty końcowe, istotne z klinicznego punktu widzenia:

w zakresie skuteczności klinicznej:

- odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, 100-procentową poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (punkt końcowy rekomendowany przez EMA [61]), a także odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ -procentową poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI,
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PGA (punkt końcowy rekomendowany przez EMA, w ocenie agencji odpowiada PASI90 [61]),
- ocena jakości życia za pomocą wskaźnika CDLQI (punkt końcowy rekomendowany przez EMA [61]) oraz kwestionariusza SF-36,

w zakresie bezpieczeństwa:

- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem (AE), ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń o charakterze ciężkim (SAE),
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych szczególnego zainteresowania (infekcje klasyfikowane jako SAE, nowotwory oraz zdarzenia wątrobowe),
- ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu ogółem oraz z powodu wystąpienia AE,
- ryzyko zgonu.

3.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. [62] Z kolei zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA (MW_HTA) ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku za wystarczające uznaje się porównanie z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia). Z kolei, w przypadku braku technologii opcjonalnych analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (§ 4 ust. 4 rozporządzenia). [63]

Aktualnie kryteria kwalifikacji pacjentów pediatrycznych do terapii biologicznej z wykorzystaniem etanerceptu obejmują chorych w wieku od 6 r.ż. z ciężką postacią łuszczycy, ze wskaźnikiem PASI >18 oraz niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem przynajmniej jednej

tradycyjnej terapii ogólnej. Z uwagi na fakt, iż wszystkie tradycyjne terapie ogólne stosowane w leczeniu łuszczycy, w tym PUVA, cyklosporyna, metotreksat oraz acytretyna, wiążą się w ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych, ich wykorzystanie w leczeniu dzieci i młodzieży posiada szereg ograniczeń. Wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają wdrożenie fototerapii u dzieci >12. r.ż. po niepowodzeniu leczenia miejscowego, przy czym ze względu na możliwe działanie karcynogenne, jej stosowanie powinno się ograniczyć do sytuacji, w której korzyści leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. [22, 24, 31, 42, 45] Fotochemioterapia (PUVA) jest niezalecana przez NICE u pacjentów pediatrycznych, zaś PTD dopuszcza jej zastosowanie w tej populacji, przy zachowaniu wyjątkowej ostrożności. Spośród pozostałych metod leczenia ogólnego metotreksat, charakteryzujący się toksycznym wpływem na szpik kostny, przewód pokarmowy oraz wątrobę, wskazany jest do stosowania jedynie w najcięższej postaci łuszczycy plackowatej, odpornej na leczenie. [45, 64] Również cyklosporyna, ze względu na dużą toksyczność, zalecana jest przez wytyczne jedynie w najcięższych przypadkach łuszczycy lub w sytuacjach wyjątkowych, np. w czasie nagłych zaostrzeń choroby. [24, 31, 41, 45, 46] Z kolei stosowanie acytretyny może prowadzić do zaburzenia procesu kostnienia u dziecka. [22, 31, 41] Tym samym, kontynuację terapii ogólnej w przypadku stwierdzenia nieskuteczności fototerapii lub innej terapii ogólnej trudno zaliczyć do technologii opcjonalnej, mając na uwadze, iż dostępne opcje niosą ze sobą ryzyko wielu poważnych działań niepożądanych, a wskazania rejestracyjne często nie pozwalają lub ograniczają ich stosowanie w przedmiotowej populacji.

Analiza aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, iż liczba pacjentów pediatrycznych otrzymujących terapię biologiczną w ramach PL jest znikoma i wielokrotnie niższa w porównaniu z estymowaną liczbą chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Tym samym, nie ma podstaw by twierdzić, iż objęcie refundacją adalimumabu w populacji pediatrycznej, [REDACTED] może w znaczący sposób wpłynąć na zwiększenie liczby dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu biologicznemu.

Podsumowując, adalimumab stosowany w populacji pediatrycznej zgodnej z zapisami uzgodnionego programu lekowego w wieku:

- od 4. do 5. r.ż. nie posiada alternatywy terapeutycznej i w ramach analiz HTA zostanie porównany z naturalnym przebiegiem choroby (grupa placebo lub brak leczenia),
- od 6 r.ż. [REDACTED] nie posiada refundowanej alternatywy terapeutycznej i zgodnie z MW_HTA zostanie porównany z etanerceptem, który w populacji tej stanowi nierefundowaną technologię opcjonalną,
- od 6 r.ż. i PASI >18 zostanie porównany etanerceptem stanowiącym jedyną, aktualnie finansowaną terapię biologiczną w przedmiotowej populacji.

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Adalimumab (Humira®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne; inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α); kod ATC: L04AB04 [32]

Mechanizm działania

Adalimumab swoiście wiąże się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF), hamując jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania się z receptorami powierzchniowymi TNF p55 i p75. Wpływa również na odpowiedź biologiczną wywoływaną bądź regulowaną przez TNF. [32]

Wskazania do stosowania w populacji pacjentów pediatrycznych

- **Łuszczycy zwyczajna (plackowata)** (dzieci ≥ 4 . r.ż. niekwalifikujące się lub niewykazujące wystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowe i fototerapię),
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (dzieci ≥ 2 . r.ż. z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na ≥ 1 lek modyfikujący przebieg choroby),
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (dzieci ≥ 6 . r.ż. z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na leczenie standardowe),
- choroba Leśniowskiego-Crohna (dzieci ≥ 6 . r.ż. z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na leczenie standardowe). [32]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (w tym posocznica i zakażenia oportunistyczne), umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III / IV wg NYHA). [32]

Produktu Humira we wskazaniu „łuszczycy zwyczajna” nie należy stosować u dzieci poniżej 4. r.ż. [32]

Dawkowanie i sposób podania

W przypadku łuszczycy plackowatej rekomendowana dawka to 0,8 mg/kg m.c. (maksymalnie do 40 mg w jednorazowym podaniu) podskórnie, raz na tydzień w przypadku pierwszych dwóch dawek,

a następnie co drugi tydzień. Jeżeli pacjent nie wykazuje odpowiedzi po upływie 16 tygodni, należy rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja terapii. [32]

W razie konieczności powtórnego leczenia należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami. [32]

Działania niepożądane w populacji pediatrycznej

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży były zbliżone do tych obserwowanych u dorosłych. [32] Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: infekcje (np. górnych dróg oddechowych, zatok, płuc, gardła, części nosowej gardła, zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności i wymioty, wysypka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia. Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zakażenia (układowe: posocznica, drożdżyca, grypa, jelitowe, skóry i tkanek miękkich, ucha, w obrębie jamy ustnej, wirusem opryszczki pospolitej, dróg rodnych, dróg moczowych, grzybicze, stawów), rak skóry (z wyjątkiem czerniaka), nowotwór łagodny, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość, alergie, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zmiany nastroju, niepokój, bezsensowność, parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka, zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak, astma, duszność, kaszel, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości, pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy, pokrzywka, siniaczenie, zapalenie skóry, łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd, skurcze mięśni, zaburzenia czynności nerek, krwimocz, bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka, zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia, dodatni test w kierunku autoprzeciwciał, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zaburzenia gojenia. [32]

Status rejestracyjny

W dniu 8 września 2003 r. adalimumab (Humira®) decyzją Komisji Europejskiej został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą [32], natomiast 26 lutego 2015 r. Komisja Europejska wydała zgodę na rozszerzenie wskazań rejestracyjnych leku o populację dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą od 4. r.ż. [65]

Status refundacyjny w Polsce

Adalimumab (Humira®) w populacji pediatrycznej nie jest obecnie refundowany w omawianym wskazaniu. U pacjentów powyżej 18. roku życia adalimumab finansowany jest ze środków publicznych

w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”. [50]

4.2. Etanercept (Enbrel®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne; inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) podawane we wstrzyknięciach podskórnych; kod ATC: L04AB01 [33]

Mechanizm działania

Etanercept wpływa na kompetycyjne zahamowanie wiązania się TNF- α z jego powierzchniowymi receptorami TNFR, zapobiegając zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co sprawia, że staje się on biologicznie nieaktywny. Ponadto etanercept może modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny) indukowane lub regulowane przez TNF. [33]

Wskazania do stosowania w populacji pediatrycznej

- **Łuszczycyca plackowata** (u dzieci ≥ 6 . r.ż., nieuzyskującymi kontroli choroby lub z nietolerancją terapii systemowej lub fototerapii),
- młodzieńcze zapalenie stawów (u dzieci ≥ 2 . r.ż., z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją metotreksatu),
- łuszczycowe zapalenie stawów (u dzieci ≥ 12 . r.ż., z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją metotreksatu),
- zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (u dzieci ≥ 12 . r.ż. z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją terapii standardowej). [33]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, posocznica lub zagrożenie wystąpienia posocznicy, pacjenci z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi. [33]

Dawkowanie i sposób podania

W przypadku łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci w wieku ≥ 6 lat zaleca się dawkę 0,8 mg/kg (maksymalna jednorazowa dawka wynosi 50 mg) podskórnie raz w tygodniu przez maksymalnie 24 tygodnie. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach terapii. [33]

W razie potrzeby kontynuacji terapii zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg (maksymalna zalecana dawka wynosi 50 mg) raz w tygodniu. [33]

Działania niepożądane

Do najczęściej występujących ($\geq 1/10$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Enbrel zalicza się: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk). Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zaliczono: reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd, gorączkę. [33]

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu preparatu Enbrel w populacji pediatrycznej we wskazaniu „łuszczycy plackowata” raportowano w badaniu trwającym 48 tygodni, w którym uczestniczyło 211 dzieci. Raportowane działania niepożądane były zbliżone do obserwowanych w populacji osób dorosłych z łuszczycą plackowatą. [33]

Status rejestracyjny

W dniu 3 lutego 2000 r. etanercept (Enbrel®) decyzją Komisji Europejskiej został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą [33], natomiast 21 lipca 2011 r. Komisja Europejska wydała zgodę na rozszerzenie wskazań rejestracyjnych leku o populację dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą od 6. r.ż.

Status refundacyjny w Polsce

Etanercept (Enbrel) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce w populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” (Rozdział 3.2.1). [50]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W wyniku analizy badań rejestracyjnych dla leku Humira w populacji pediatrycznej zidentyfikowano jedno badanie porównujące w sposób bezpośredni ocenianą interwencję z MTX. Nie zidentyfikowano natomiast dowodów pozwalających na porównanie bezpośrednio ADA względem ETA oraz względem naturalnej historii choroby (placebo lub brak leczenia) w omawianej populacji. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego z lub bez dostosowania w zależności od metodologii odnalezionych dowodów. Porównanie ilościowe z dostosowaniem może być przeprowadzone na podstawie badań homogennych pod względem metodologicznym i porównujących obie interwencje względem tego samego komparatora. W przypadku, gdy odnalezione dowody nie będą spełniały warunków koniecznych do przeprowadzenia oceny ilościowej, wykonane zostanie jakościowe porównanie pośrednie bez dostosowania poprzez zestawienie wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych odnoszących się do skuteczności oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Dzieci i młodzież w wieku od 4. r.ż, ze stwierdzoną łuszczycą plackowatą o ciężkim stopniu nasilenia, spełniający następujące kryteria:

██████████

██████████

████████████████████

- brak możliwości przyjmowania następujących terapii z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych (zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego):
 - terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny,
 - fototerapii,
 - PUVA.

Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ADA w tak zdefiniowanej populacji do analizy klinicznej włączano również badania przeprowadzone w populacji zbliżonej, które spełniały choć jedno z powyższych kryteriów.

Interwencja

- adalimumab (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy – Rozdz. 4.1)

Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących ADA w populacji pediatrycznej do analizy klinicznej włączano również badania, w których ocenianą interwencję podawano w schematach zbliżonych do rejestracyjnych, to jest w dawce 0,8 mg/kg m.c., co drugi tydzień.

Komparator

- etanercept (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy – Rozdz. 4.2),
- naturalny przebieg choroby (grupa placebo lub brak leczenia)

W analizie uwzględniano również badania oceniające interwencję lub komparator względem innych opcji w celu ewentualnego przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem lub bez.

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - odpowiedź PASI50/75/90/100,
 - nasilenie objawów choroby wyrażone w skali PGA,
 - jakość życia w skali DLQI lub CDLQI i SF-36,

- **Bezpieczeństwo:**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane,
 - działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
 - działania niepożądane specjalnego zainteresowania (ciężkie infekcje, nowotwory, zdarzenia wątrobowe),
 - zgon.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- kontynuacje badań randomizowanych.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

5.2.2. Kryteria wykluczenia

Z analizy wykluczone zostały doniesienia naukowe dotyczące stosowania analizowanych leków w innych jednostkach chorobowych, takich jak łuszczycowe lub reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim m.in.: kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, słowa kluczowe używane w strategii wyszukiwania oraz metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji i komparatora. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe,

dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również występowania rzadkich działań niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków (MM, MMir). W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Niezależne wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba (MMir). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych) została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o szczegółową strategię wyszukiwania dla ADA oraz ETA przedstawiono w Rozdz. 19.1.1, z kolei wyniki przeszukania dla badań oceniających naturalny przebieg choroby (placebo lub brak leczenia) zamieszczono w Rozdz. 19.1.2.

5.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie różnych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej AOTM). [62]

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA i wytyczne):

- MEDLINE oraz Biomed Central (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (ICTRP, ClinicalTrials.gov),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),
- strony internetowe najważniejszych organizacji oraz konferencji naukowych zajmujących się problematyką leczenia chorób skóry (PTD, EADV, AAD, World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference).

Przeszukania źródeł informacji medycznej dla ukierunkowanego na odnalezienie dowodów naukowych dla ADA oraz ETA dokonano w dniu 29 kwietnia 2015 r. Z kolei w dniu 18 sierpnia 2015 roku przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjne baz informacji medycznej. W ramach przeszukania nie odnaleziono dodatkowych badań kwalifikujących się do analizy.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej ukierunkowane na odnalezieniu dowodów naukowych dla naturalnego przebiegu choroby przeprowadzono w dniu 8 marca 2016 roku.

5.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez co najmniej dwóch analityków będących współautorami analizy (MM, MMir, PSz). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączone zostały wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. W procesie selekcji badań w oparciu o pełne teksty uczestniczyło trzech analityków (MM, MMir, PSz).

W niniejszej analizie wykorzystane zostały publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych w odniesieniu do skuteczności. Do analizy bezpieczeństwa włączano wszystkie badania pierwotne, w których odnaleziono informacje o możliwych działaniach niepożądanych, w tym również ciężkich i rzadkich, zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTMiT (dawniej AOTM). [62] W trakcie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przy kwalifikacji badań do dalszej oceny kierowano się kryteriami włączenia i wykluczenia (Rozdz. 5.2).

5.4. Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań RCT przeprowadzona została przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji. [66]

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwi zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

W celu ujednoczenia i standaryzacji postępowania przy ocenie badań przygotowany został formularz, który wykorzystano przy weryfikacji wszystkich publikacji włączonych do analizy.

Każde badanie zostało niezależnie ocenione przez dwie osoby, a w razie niezgodności ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu lub przy udziale trzeciego eksperta.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania łuszczycy, BSA zajętej chorobą, PASI),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Do analizy zakwalifikowane zostały badania bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

5.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (MMir) według opracowanego wcześniej, ustrukturalizowanego formularza. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS). Wzór formularzy (wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z publikacji) zamieszczono w Aneksie do niniejszego dokumentu (Rozdz. 19.5).

5.6. Analiza statystyczna

5.6.1. Porównanie bezpośrednie

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi oraz w postaci parametrów względnych (RR, RB) i bezwzględnych (RD, NNT lub NNH) dla porównania z interwencją opcjonalną. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano średnie wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami

własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

5.6.2. Porównanie pośrednie

Z powodu braku dowodów naukowych porównujących w sposób bezpośredni ADA względem ETA oraz naturalnego przebiegu choroby (placebo lub brak leczenia) konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Zidentyfikowane badania RCT oceniały leki biologiczne względem różnych komparatorów, tj. metotreksatu w badaniu dla ADA oraz PLC w pracach dotyczącej ETA, zaś jedno badanie porównywało PLC z ustekinumabem, przez co na ich podstawie niemożliwe było porównanie pośrednie z dostosowaniem. Z tego powodu przeprowadzono porównanie pośrednie w sposób jakościowy, polegające na tabelarycznym i graficznym zestawieniu prawdopodobieństw uzyskania ocenianych punktów końcowych.

Wyniki odnoszące się do ramion placebo z poszczególnych badań poddano kumulacji ilościowej w celu uzyskania uśrednionego efektu dla porównania pośredniego. W tym celu surowe wartości prawdopodobieństwa poddano transformacji Freemana-Turkeya (FT):

$$x_i = \arcsin\left(\sqrt{\frac{n_i}{N_i+1}}\right) + \arcsin\left(\sqrt{\frac{n_i+1}{N_i+1}}\right),$$

$$SE(x_i) = \sqrt{\frac{1}{N_i + 1}}$$

gdzie: x_i – prawdopodobieństwo zdarzenia w i-tym badaniu po transformacji FT,

n_i – liczba zdarzeń w i-tym badaniu,

N_i – liczba pacjentów w i-tym badaniu,

$SE(x_i)$ – błąd standardowy x_i . [67]

Dane po transformacji FT zostały poddane metaanalizie. Wyboru modelu statystycznego stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku uzyskanego w teście heterogeniczności Q badań klinicznych. Hipotezą zerową był brak heterogeniczności pomiędzy badaniami, zaś hipoteza alternatywna zakładała istnienie heterogeniczności. Uzyskanie wartości p w teście Q poniżej 0,1 ($p < 0,1$) pozwalało na odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej. W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie wyniku testu Q (wartość $p \geq 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (*fixed effect*

model) odwrotnej wariancji. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację przy użyciu modelu efektów losowych DerSimonian-Laird (*random effect model*). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika I^2 . Uśrednione wartości prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń prezentowano wraz z miarą ich precyzji w postaci 95% przedziałów ufności (95%CI). W tym celu wyniki metaanaliz poddano transformacji odwrotnej do FT zgodnie z algorytmem zaproponowanym przez Millera i wsp.:

$$p = \frac{1}{2} \left[1 - \operatorname{sign}(\cos t) \sqrt{1 - \left(\sin t + \frac{1}{N} \right)^2} \right]$$

gdzie: t – wynik metaanalizy,

N – łączna liczba pacjentów [68]

Wyniki odnoszące się do punktów końcowych o rozkładzie dyskretnym uśredniono za pomocą średniej ważonej, gdzie wagę stanowiła liczba pacjentów otrzymujących placebo w poszczególnych ramionach.

5.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro. [69]

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

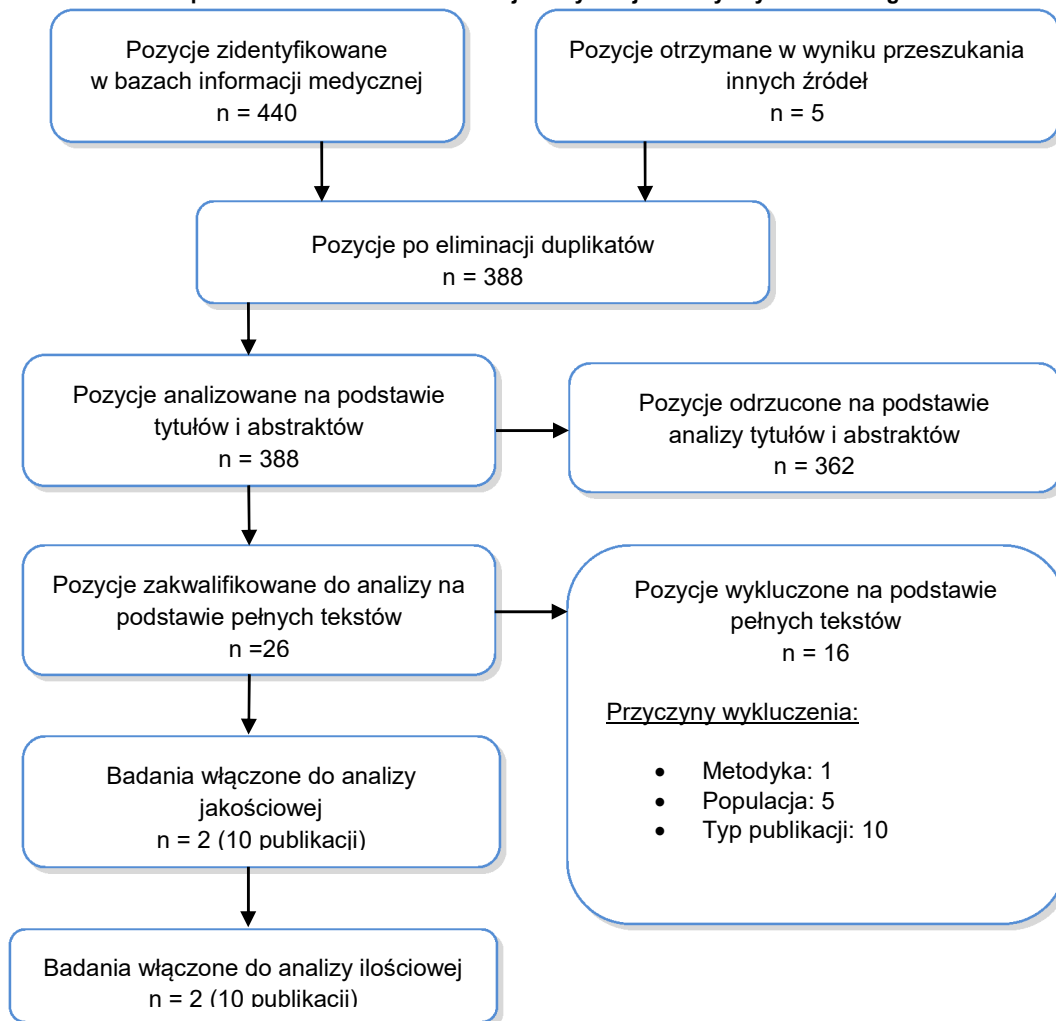
W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono dwa odrębne przeszukania systematyczne. Pierwsze przeszukanie ukierunkowane było na odnalezienie badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa aktywnych technologii, tj. ADA oraz ETA (Rozdz. 6.1.1), z kolei drugie przeszukanie ukierunkowane było na odnalezienie dowodów odnoszących się do naturalnego przebiegu choroby (Rozdz. 6.1.2).

6.1.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla aktywnych technologii (ADA oraz ETA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (Medline przez PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 440 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), z których po eliminacji powtarzających się pozycji pozostało 388 rekordów. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję odnalezionych doniesień naukowych, w wyniku której do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 27 publikacji. Spośród nich 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 10 publikacjach) spełniały kryteria włączenia do analizy skuteczności (Rysunek 1).

Pierwsze z odnalezionych badań stanowiło trójramienną pracę oceniającą ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. co 2 tyg. względem ADA w zredukowanej dawce (0,4 mg/kg m.c. co 2 tyg.) oraz względem MTX, zaś druga z prac porównywała ETA w dawce 0,8 mg/kg/tydzień z placebo.

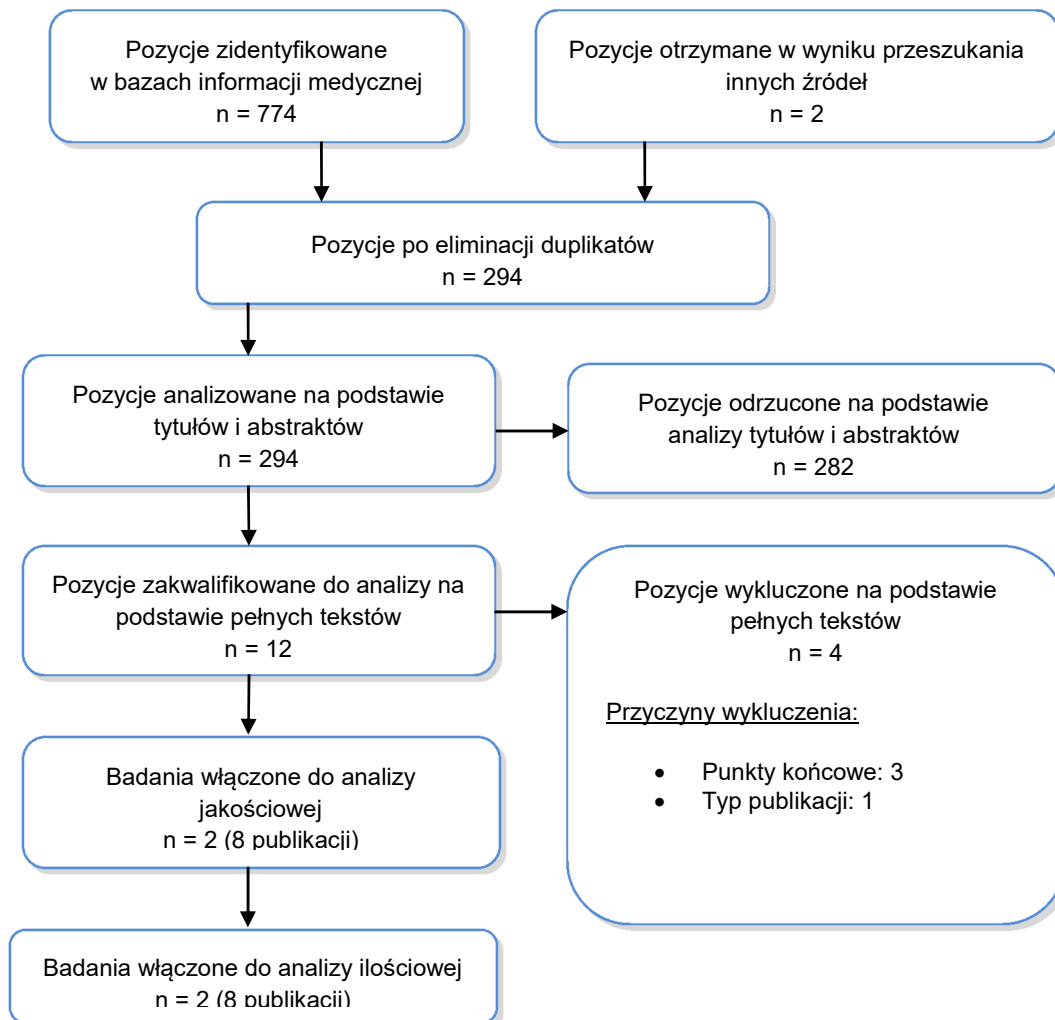
Rysunek 1.
Schemat PRISMA przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla aktywnych technologii



6.1.2. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby (placebo)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (Medline przez PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 774 publikacje (w tym powtarzające się tytuły), z których po eliminacji powtarzających się pozycji pozostały 294 rekordy. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję odnalezionych doniesień naukowych, w wyniku której do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 12 publikacji. Ostatecznie 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 8 publikacjach) spełniały kryteria włączenia do analizy skuteczności (Rysunek 1), przy czym jedna z prac porównująca ETA względem PLC została odnaleziona w ramach wcześniejszego przeszukania (6.1.1). Drugie z odnalezionych badań stanowiło trójramienną pracę oceniającą ustekinumab w dwóch różnych schematach dawkowania względem placebo.

Rysunek 2.
Schemat PRISMA przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby (placebo)



6.2. Charakterystyka odnalezionych badań klinicznych

6.2.1. Dowody naukowe dla adalimumabu

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie oceniające ADA w populacji pediatrycznej pacjentów z łuszczycą:

- Papp 2015 [70–73]

Odnaleziona praca stanowiła wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne. Populację docelową badania stanowili pacjenci od 4. r.ż. z ciężką łuszczycą, którzy spełniali co najmniej jedno spośród następujących kryteriów oceny nasilenia choroby:

- PGA ≥ 4 ,
- BSA >20% lub BSA >10% w przypadku zmian o dużej grubości,

- PASI >20% lub PASI >10% w przypadku współistnienia opornej na leczenie, aktywnej łuszczycy stawowej lub istotnych klinicznie zmian w obrębie skóry twarzy, narządów płciowych albo rąk i/lub stóp lub oceny CDLQI > 10.

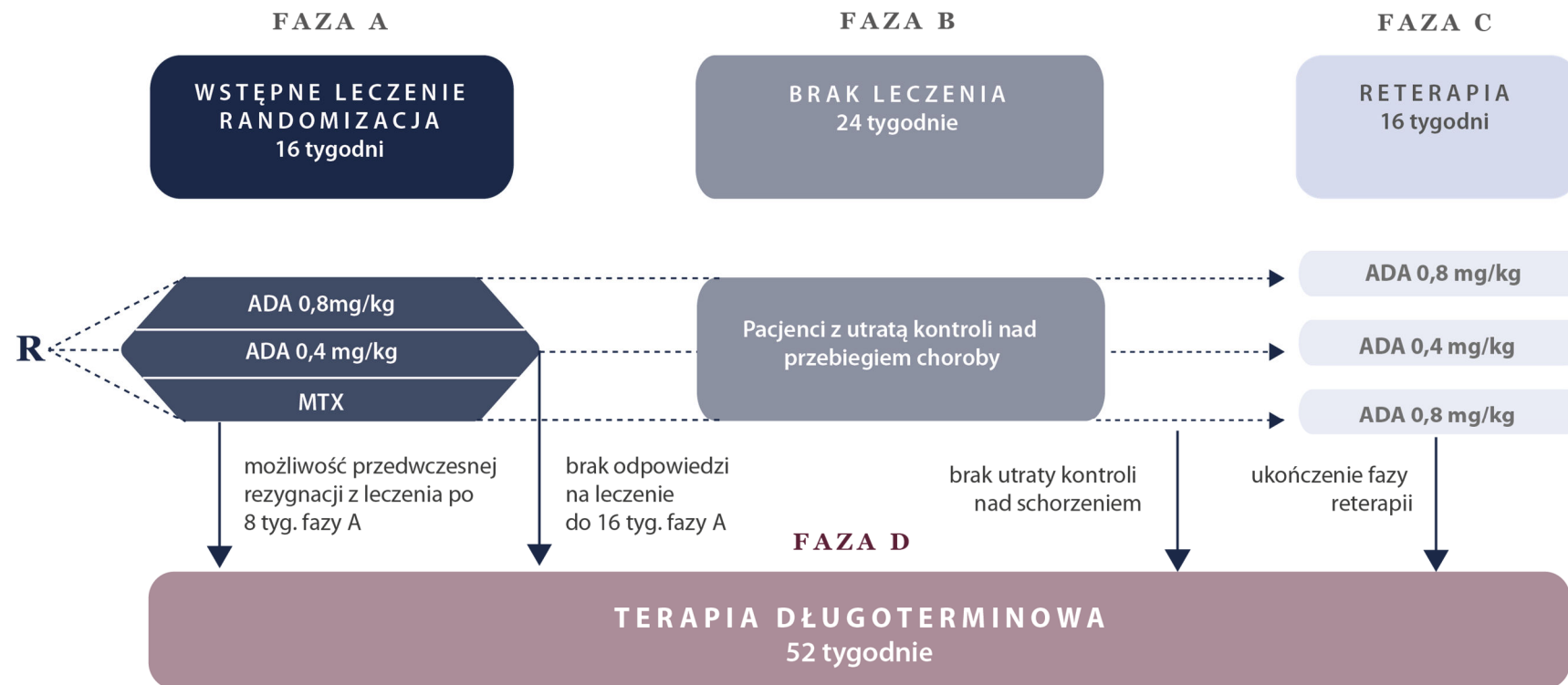
Ogółem w badaniu uczestniczyło 114 pacjentów w wieku od 5 do 18 lat leczonych uprzednio przeciw łuszczycy. Wcześniejszą terapię systemową otrzymywało 36% chorych, z których 30% osób leczonych było z wykorzystaniem acytretyny, cyklosporyny lub metotreksatu. Fototerapię stosowano uprzednio u 52% pacjentów. Przeciętna wartość PASI wynosiła 18,3, zaś CDLQI wynosiła 11,3.

Włączone badanie miało przebieg wieloetapowy (Rysunek 3). Pierwsza faza (A) stanowiła 16-tygodniowy okres leczenia, podczas którego pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do trzech grup w stosunku 1:1:1, w ramach których otrzymywali ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. co drugi tydzień, ADA w dawce 0,4 mg/kg m.c. co drugi tydzień oraz MTX w tygodniowych odstępach po 0,1-0,4 mg/kg m.c. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź PASI75 w fazie A włączani byli do fazy odstawienia leku (faza B) trwającej maksymalnie przez kolejnych 36 tygodni badania. Na tym etapie pacjenci nie otrzymywali leczenia przeciwłuszczycowego w celu oceny ryzyka i tempa utraty uzyskanej odpowiedzi. W trzeciej fazie badania (faza C) pacjenci, u których ocena PGA uległa pogorszeniu o ≥ 2 punkty w trakcie fazy odstawienia leku (faza B), poddani zostali powtórnemu, 16-tygodniowemu cyklowi leczenia, kontynuując przydzieloną pierwotnie terapię, z wyjątkiem osób zrandomizowanych do MTX, u których włączono ADA w dawce rejestracyjnej. W sposób równoległy, w ramach badania prowadzona jest faza D mająca na celu długoterminową ocenę skuteczności ADA. Do fazy D włączano pacjentów:

- z fazy A, którzy do 8. tygodnia zrezygnowali z przepisanego im leczenia lub nie uzyskali odpowiedzi PASI75 w 16. tygodniu leczenia,
- z fazy B, którzy nie utracili kontroli nad chorobą wyrażonej pogorszeniem oceny PGA w trakcie odstawienia leku,
- którzy ukończyli pełny cykl leczenia w ramach fazy C.

Pacjenci, którzy ukończyli fazę A bez uzyskania PASI75 lub przedwcześnie zrezygnowali z leczenia w ramach fazy D kontynuowali otrzymywanie ADA w dawce 0,8 mg/kg lub 0,4 mg/kg, natomiast pacjenci z fazy B, u których nie stwierdzono utraty kontroli choroby w fazie B kontynuują obserwację bez leczenia. Końcowe dane z fazy D nie zostały dotychczas przedstawione, jednak dostępne są częściowe wyniki z tego okresu do momentu, kiedy ostatni pacjent zakończył trzecią fazę badania. [73]

Rysunek 3.
Schemat badania klinicznego dla ADA w populacji pediatrycznej



Włączone badanie zostało opisane jako próba randomizowana ze stratyfikacją pacjentów według wcześniejszego leczenia ETA, przeprowadzona w reżimie podwójnego zaślepienia obejmującego pacjentów, lekarzy oraz osoby oceniające wyniki. Opis metody podwójnego zaślepienia uznano za poprawny (*double dummy*). W badaniu w sposób adekwatny opisano również informacje o liczbie utraconych pacjentów wraz z podaniem przyczyn utraty, w związku z czym wiarygodność metodologiczną badania oceniono jako wysoką w skali Jadad (5 punktów na 5 możliwych).

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) ADA w dawce 0,8 mg/kg względem MTX w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI75 oraz oceny PGA 0/1 („czysta” lub „prawie czysta”) w 16. tygodniu badania. W badaniu przeprowadzono analizę statystyczną zgodną z intencją leczenia (ITT) uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

6.2.2. Dowody naukowe dla komparatorów

6.2.2.1. ETA vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie oceniające ETA w populacji pediatrycznej pacjentów z łuszczycą:

- Paller 2008 [74–79].

Odnaleziona praca stanowi wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia. Populacja docelowa w badaniu obejmowała pacjentów w wieku od 4. do 17. r.ż. z łuszczycą zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiej ze wskaźnikami PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 oraz BSA $\geq 10\%$, u których w przeszłości stosowano fototerapię lub leczenie ogólne lub nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku leczenia miejscowego.

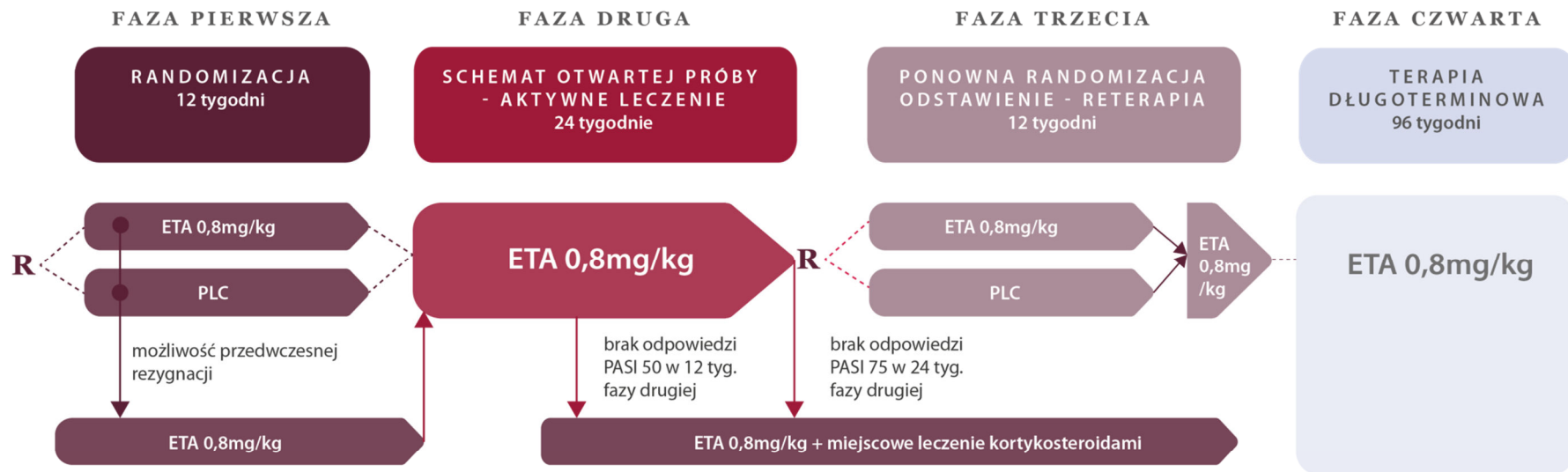
Ogółem w badaniu uczestniczyło 211 pacjentów w wieku od 4 do 17 lat, z których 57% leczonych było uprzednio z wykorzystaniem terapii ogólnej lub fototerapii. Przeciętna wartość PASI w poszczególnych grupach badania wynosiła 18,5-18,6, CDLQI wynosiła 8,8-10,0, zaś BSA mieściła się w zakresie 20-21%.

Włączone badanie miało przebieg wieloetapowy. W pierwszym, podwójnie zaślepionym etapie badania pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni w stosunku 1:1 do równoległych ramion otrzymujących ETA w cotygodniowym, podskórnym wstrzyknięciu w dawce 0,8 mg/kg m.c. lub placebo przez 12 tygodni. W trakcie trwania badania dozwolone było stosowanie kortykosteroidów miejscowych o niewielkiej do umiarkowanej sile działania na skórę głowy, pach oraz pachwin. Ponadto, w przypadku pogorszenia choroby wyrażonego wzrostem PASI $>50\%$ i o ≥ 4 punkty w porównaniu z wartością wyjściową podczas jednej wizyty lub wzrostem PASI $>25\%$ i o ≥ 4 punkty podczas dwóch kolejnych wizyt, pacjentom przysługiwała możliwość rezygnacji z przypisanego leczenia i kontynuacji badania poprzez stosowanie ETA.

W drugiej fazie, przeprowadzonej w schemacie otwartej próby, wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli fazę pierwszą lub skorzystali z możliwości przedwczesnej rezygnacji z leczenia, otrzymywali aktywne leczenie przez kolejne 24 tygodnie (tygodnie 13-36), przy czym pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI50 w 24. tygodniu przyjmowania ETA lub PASI75 w 36. Tygodniu, przerywali udział w badaniu lub przyjmowali dalej ETA wraz z dodatkowym leczeniem miejscowym za pomocą kortykosteroidów.

W trzeciej fazie badania, trwającej 12 tygodni (tygodnie 37-48), uczestnicy z odpowiedzią w zakresie zmian skórnych PASI50 w 24. tygodniu lub PASI75 w 36. tygodniu zostali poddani ponownej randomizacji (w stosunku 1:1) do grupy etanerceptu bądź placebo. Natomiast u pacjentów, u których utracono odpowiedź w zakresie zmian skórnych PASI75, wznowiono leczenie etanerceptem w schemacie otwartej próby do 48. tygodnia trwania badania. Czwarta faza obejmowała leczenie długoterminowe ETA do 96. tygodnia.

Rysunek 4.
Schemat badania klinicznego dla porównania ETA z PLC w populacji pediatrycznej



Włączone badanie stanowiło randomizowaną próbę kliniczną, przeprowadzoną w reżimie podwójnego zaślepienia z prawidłowym opisem sposobu randomizacji oraz metody zaślepienia. Ponadto, w badaniu przedstawiono również informacje dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania wraz z przyczynami utraty, w związku z czym wiarygodność metodologiczną badania oceniono jako bardzo wysoką (5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad).

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi interwencji ETA nad PLC (analiza typu *superiority*) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 w 12. tygodniu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły oceny parametrów PASI50 i PASI90, odpowiedzi PGA na poziomie 0 lub 1 oraz poprawy jakości życia mierzonej wg kwestionariusza CDLQI na końcu pierwszego etapu badania. W późniejszych etapach badania uzyskiwane efekty oceniano przy użyciu metod statystyki opisowej, przy czym nie przeprowadzono formalnego porównania statystycznego pomiędzy grupami. W pierwszym etapie badania analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o populację zgodną z intencją leczenia (ITT) uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Z kolei, w późniejszych etapach pracy skuteczność oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) wśród pacjentów, którzy zostali włączeni do etapu OLC (II etap) lub wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (III etap). Analiza statystyczna dla bezpieczeństwa przeprowadzona została zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), z uwzględnieniem pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku z uwzględnieniem wszystkich etapów badania.

6.2.2.2. PLC vs UST

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie porównujące UST względem PLC w populacji dzieci z łuszczycą:

- CADMUS (Landells 2015) [80, 81]

Odnaleziona praca stanowi wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia. Populacja docelowa w badaniu obejmowała pacjentów w wieku od 12. do 17. r.ż. z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze wskaźnikami PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 oraz BSA $\geq 10\%$, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia ogólnego lub nie uzyskali odpowiedniej kontroli choroby w wyniku leczenia miejscowego.

Ogółem w badaniu uczestniczyło 110 pacjentów, których średni wiek wynosił 15,2 lat. Ponad 40% pacjentów leczonych była wcześniej systemowo (konwencjonalnie), niemal 40% korzystało z fototerapii, zaś 11% otrzymywało uprzednio terapię lekami biologicznymi. Przeciętna wyjściowa wartość PASI w poszczególnych ramionach wynosiła 20,8–21,7, CDLQI wynosiła 9,1-10,3, zaś BSA mieściła się w zakresie 27-34%.

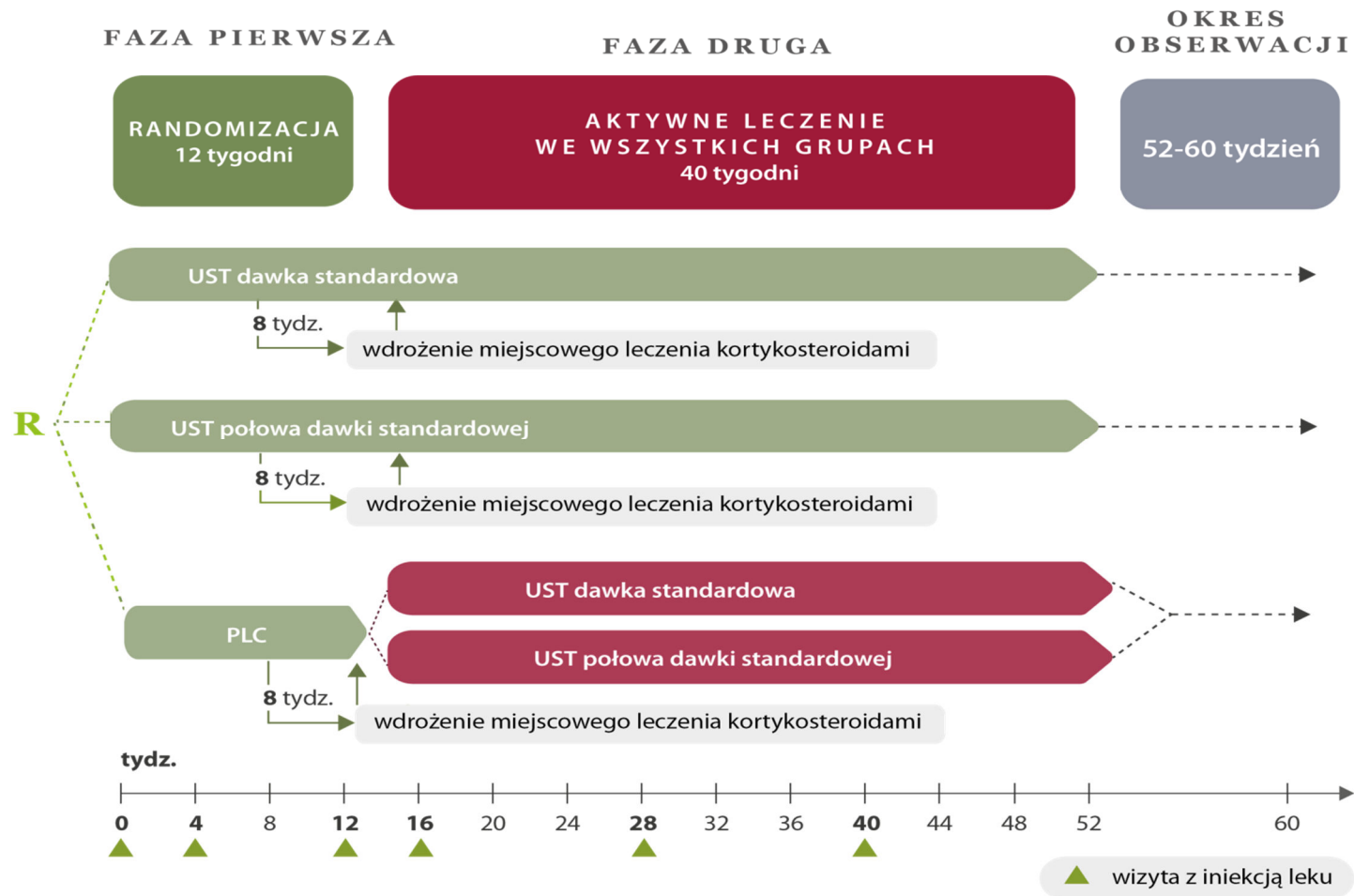
Włączone badanie charakteryzowało się dwuetapowym przebiegiem. W pierwszym etapie badania pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni w stosunku 1:1:1 do równoległych ramion

otrzymujących UST w dawce standardowej (UST 0,75 mg/kg mc - pacjenci ważący ≤ 60 kg, stała dawka 45 mg dla pacjentów ważących >60 do ≤ 100 kg lub stała dawka 90 mg dla pacjentów ważących >100 kg), UST w dawce wynoszącej połowę dawki standardowej lub PLC. Faza randomizowana trwała 12 tygodni, a oceniane interwencje podawano w postaci podskórnych iniekcji w 0 i 4 tyg. badania. W razie wystąpienia pogorszenia choroby wyrażonego wzrostem PASI $>50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową pacjenci mogli dodatkowo wdrożyć od 8. tygodnia leczenia, terapię miejscową kortykosterydami o mocy umiarkowanej lub dużej. W drugiej fazie, trwającej od 12. do 52. tyg., pacjenci z ramion leczonych UST kontynuowali przyjmowaną dotychczas terapię w 12-tygodniowych odstępach tj. w 16., 28. i 40. tyg. badania. Pacjenci w grupie przyjmującej wcześniej PLC zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup leczonych UST, odpowiednio w dawce standardowej oraz w dawce wynoszącej połowę dawki standardowej. Iniekcje UST w tych grupach wykonywano w 12., 16., 28. i 40. tyg. badania. Wszystkich pacjentów obserwowano do 60 tyg. (Rysunek 5).

Badanie opisano jako randomizowaną próbę kliniczną z podwójnym zaślepieniem. Pacjentów przydzielano do poszczególnych grup z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, natomiast metoda zaślepienia nie została podana w publikacji. Przedstawiono natomiast informacje dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania wraz z przyczynami utraty, w związku z czym wiarygodność metodologiczną badania oceniono jako wysoką (4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad).

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi UST nad PLC (analiza typu *superiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PGA 0/ 1 (co oznacza skórę „czystą” lub „prawie czystą” w ocenie lekarza) w 12. tygodniu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły oceny parametrów PASI75 i PASI90 oraz poprawy jakości życia mierzonej wg kwestionariusza CDLQI na końcu pierwszego etapu badania. W badaniu analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o populację zgodną z intencją leczenia (ITT) uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

Rysunek 5.
Schemat badania klinicznego dla porównania UST z PLC w populacji pediatrycznej



Szczegółową charakterystykę powyższych badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz.19.2), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 7).

Tabela 7.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności

Badanie	Ramię	N	Wiek [lata]	%BSA	PASI [pkt]	CDLQI [pkt]	ŁZS (%)	OI/FU ^a	J	Sponsor
Papp 2015	ADA	38	13,0	27,7	18,9	10,9				
	ADA _{LD}	39	12,	26,0	16,9	11,6	bd	16/16	5/5	AbbVie
	MTX	37	13,4	30,3	19,2	11,4				
Paller 2008	ETA	106	14,0 ^b	21,0 ^b	16,7 ^b	8,9	5	12/12	5/5	Amgen, Wyeth
	PLC	105	13,0 ^b	20,0 ^b	16,4 ^b	10,0	13			
CADMUS (Landells 2015)	UST-ST	36	14,8	31,9	21,7	10,3	bd			
	UST-HSD	37	15,1	33,6	21,0	9,4	bd	4/12	4/5	Janssen Research & Development
	PLC	37	15,6	27,4	20,8	9,1	bd			

ADA_{LD} - ADA w zredukowanej dawce: 0,4 mg/kg m.c. co drugi tydzień; UST-SD – UST w standardowej dawce; UST-HSD – UST w dawce stanowiącej połowę dawki standardowej; Dane przedstawiono jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Dotyczy I etapu badania objętego randomizacją, okres interwencji oraz okres obserwacji podano w tygodniach;

b) Mediana.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. ADA vs MTX

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem MTX przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Papp 2015).

7.1.1. Kontrola objawów choroby

Po 16 tygodniach terapii ADA w porównaniu z MTX charakteryzował się istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PASI75 (RB = 1,79 [1,04; 3,06]) oraz PASI100 (RD = 0,16 [0,02; 0,29]; NNT = 7 [4; 43]) (Tabela 8). Ponadto, w grupie przyjmującej ADA numerycznie więcej pacjentów uzyskało poprawę objawów wyrażoną PASI90, a także PGA 0 lub 1 oznaczającym skórę „czystą” lub „prawie czystą” w ocenie lekarza (Tabela 8, Tabela 9), przy czym zaobserwowane różnice nie uzyskały istotności statystycznej.

Tabela 8.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do PASI

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ADA	MTX	RB [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
PASI75	16	22/38 (58)	12/37 (32)	1,79 [1,04; 3,06]	NNT = 4 [3; 28]	0,027	Ś
PASI90	16	11/38 (29)	8/37 (22)	1,34 [0,61; 2,95]	0,07 [-0,12; 0,27]	0,466	N
PASI100	16	7/38 (18)	1/37 (3)	6,82 [0,88; 52,72]	NNT = 7 [4; 43]	0,056	N

Tabela 9.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do objawów choroby

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ADA	MTX	RB [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
PGA 0–1	16	23/38 (61)	15/37 (41)	1,49 [0,94; 2,38]	0,20 [-0,02; 0,42]	0,083	N

7.1.2. Jakość życia

W 16. tygodniu terapii ADA w porównaniu z MTX prowadził do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w skali PedsQL (MD = 8,90 [2,97; 14,83]). W grupie ADA raportowano również numerycznie lepszą niż w ramieniu MTX poprawę jakości życia według kwestionariusza CDLQI, przy czym zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (Tabela 10).

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do jakości życia

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ADA		MTX		ADA vs MTX	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
zmiana CDLQI	16	38	-6,6 (6,22)	36	-5 (7,11)	-1,60 [-4,65; 1,45]	0,304	N
zmiana PedsQL	16	38	10,8 (15,38)	37	1,9 (10,41)	8,90 [2,97; 14,83]	0,005	Ś

W skali CDLQI niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
W skali PedsQL wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

7.1.3. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem w okresie 16 tygodni terapii było numerycznie niższe w grupie ADA niż MTX (68% vs 76%), przy czym wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu, zdarzeń prowadzących do przedwczesnej utraty z badania ani zgonu (Tabela 11).

Tabela 11.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do bezpieczeństwa

Rodzaj zdarzenia	OI [tyg.]	ADA	MTX	RB/RR [95%CI]	RD / NNT [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	16	26/38 (68)	28/37 (76)	0,90 [0,68; 1,20]	-0,07 [-0,27; 0,13]	bd	N
SAE ogółem	16	0/38 (0)	0/37 (0)	ND	ND	bd	N
AE prowadzące do utraty z badania	16	0/38 (0)	0/37 (0)	ND	ND	bd	N
Zgon	16	0/38 (0)	0/37 (0)	ND	ND	bd	N

AE z podziałem na zdarzenia, w tym AE szczególnego zainteresowania

W okresie 16 tygodni terapii infekcje i zakażenia stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia w obu grupach, przy czym ryzyko ich wystąpienia było porównywalne i wynosiło odpowiednio 47% w ramieniu ADA oraz 54% w ramieniu MTX. Spośród pozostałych AE najczęściej raportowano: ból głowy (16% vs 11%), nudności (5% vs 11%) oraz ból brzucha (3% vs 11%). Reakcje w miejscu podania wystąpiły u 10% pacjentów z grupy przyjmującej ADA oraz u 8% z grupy MTX. W żadnym z ramion nie stwierdzono natomiast wystąpienia nowotworów, gruźlicy oraz zaburzeń hematologicznych, które traktowane w badaniu były jako AE specjalnego zainteresowania. Wyniki analizy porównawczej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do żadnego z ocenianych działań niepożądanych (Tabela 12).

Tabela 12.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do AE występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu oraz AE specjalnego zainteresowania

Rodzaj zdarzenia	OI [tyg.]	ADA	MTX	RR [95%CI]	RD [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
Ból brzucha	16	1/38 (3)	4/37 (11)	0,24 [0,03; 2,08]	-0,08 [-0,19; 0,03]	bd	N
Nudności	16	2/38 (5)	4/37 (11)	0,49 [0,09; 2,50]	-0,06 [-0,18; 0,07]	bd	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Ból w klatce piersiowej	16	0/38 (0)	2/37 (5)	0,19 [0,01; 3,93]	-0,05 [-0,14; 0,03]	bd	N
Reakcje alergiczne ^a	16	0/38 (0)	2/37 (5)	0,19 [0,01; 3,93]	-0,05 [-0,14; 0,03]	bd	N
Reakcje w miejscu podania ^a	16	4/38 (11)	3/37 (8)	1,30 [0,31; 5,41]	0,02 [-0,11; 0,16]	bd	N
Zmęczenie	16	0/38 (0)	2/37 (5)	0,19 [0,01; 3,93]	-0,05 [-0,14; 0,03]	bd	N
Infekcje i zakażenia pasożytnicze							
Infekcje ogółem ^a	16	18/38 (47)	20/37 (54)	0,88 [0,56; 1,37]	-0,07 [-0,29; 0,16]	bd	N
Katar	16	3/38 (8)	1/37 (3)	2,92 [0,32; 26,83]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd	N
Nieżyt żołądka i jelit	16	2/38 (5)	3/37 (8)	0,65 [0,11; 3,67]	-0,03 [-0,14; 0,08]	bd	N
Infekcja górnych dróg oddechowych	16	2/38 (5)	6/37 (16)	0,32 [0,07; 1,51]	-0,11 [-0,25; 0,03]	bd	N
Zapalenie nosogardzieli	16	8/38 (21)	7/37 (19)	1,11 [0,45; 2,76]	0,02 [-0,16; 0,20]	bd	N
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego							
Bóle pleców	16	2/38 (5)	0/37 (0)	4,87 [0,24; 98,18]	0,05 [-0,03; 0,14]	bd	N
Bóle stawów	16	1/38 (3)	2/37 (5)	0,49 [0,05; 5,14]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd	N
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy	16	6/38 (16)	4/37 (11)	1,46 [0,45; 4,76]	0,05 [-0,10; 0,20]	bd	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Suchość skóry	16	3/38 (8)	1/37 (3)	2,92 [0,32; 26,83]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd	N
Zaburzenia układu oddechowego							
Ból gardła	16	2/38 (5)	2/37 (5)	0,97 [0,14; 6,56]	-0,001 [-0,10; 0,10]	bd	N
AE szczególnego zainteresowania^b							
Gruźlica	16	0/38 (0)	0/37 (0)	ND	ND	bd	N
Nowotwory	16	0/38 (0)	0/37 (0)	ND	ND	bd	N
Zaburzenia hematologiczne	16	0/38 (0)	0/37 (0)	ND	ND	bd	N
Zakażenie wirusem opryszczki	16	1/38 (3)	0/37 (0)	2,92 [0,12; 69,54]	0,03 [-0,05; 0,10]	bd	N

a) AE szczególnego zainteresowania.

b) Jeśli nie wymieniono wcześniej.

7.2. ETA vs PLC

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ETA względem PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (Paller 2008).

7.2.1. Kontrola objawów choroby

Po 12 tygodniach terapii ETA w porównaniu z PLC charakteryzował się istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PASI75 (RB = 4,95 [2,83; 8,65]), a także znamienne statystycznie wyższym odsetkiem osób uzyskujących PASI50 oraz PASI90 (Tabela 13).

Po 12 tygodniach leczenia odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, oznaczającym skórę „czystą” lub „prawie czystą” w ocenie lekarza, był istotnie statystycznie wyższy w grupie interwencji niż w grupie PLC (RB = 3,89 [2,31; 6,55]) (Tabela 14).

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do PASI

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ETA	PLC	RB [95%CI]	RD / NNT [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
PASI75	12	60/106 (57)	12/105 (11)	4,95 [2,83; 8,65]	NNT = 3 [2; 3]	<0,001	W
PASI50	12	79/106 (75)	24/105 (23)	3,26 [2,26; 4,71]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	W
PASI90	12	29/106 (27)	7/105 (7)	4,10 [1,88; 8,95]	NNT = 5 [4; 10]	<0,001	W

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do objawów choroby

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ETA	PLC	RB [95%CI]	RD / NNT [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Wynik 0–1 w skali PGA	12	56/106 (53)	14/105 (13)	3,96 [2,36; 6,66]	NNT = 3 [2; 4]	<0,001	W

7.2.2. Jakość życia

W 12. tygodniu terapii ETA w porównaniu z PLC prowadził do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w skali CDLQI (MD = -2,30 [-3,76; -0,84]). W grupie ETA raportowano również lepszą poprawę jakości życia według kwestionariusza PedsQL, przy czym zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do jakości życia

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ETA		PLC		ETA vs PLC	p	G
		N	Średnia	N	Średnia	MD [95% CI]		
zmiana CDLQI	12	106	-5,4 (5,6)	105	-3,1 (5,1)	-2,30 [-3,75; -0,85]	<0,001	W
zmiana PedsQL	12	106	6,8 (17,6)	105	3,8 (10,1)	3,00 [-0,87; 6,87]	NS	N

W skali CDLQI niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
W skali PedsQL wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

7.2.3. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem

Podczas 12-tygodniowej terapii ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem było wyższe w grupie ETA niż PLC (64% vs 59%), przy czym zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej. W żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu ani zgonu, natomiast u jednego pacjenta z grupy ETA wystąpiła konieczność przedwczesnego przerwania leczenia z powodu skurczu oskrzeli powodującego trudności z oddychaniem (Tabela 16).

Tabela 16.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do bezpieczeństwa

Rodzaj zdarzenia	OI [tyg.]	ETA	PLC	RR [95%CI]	RD / NNH [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	12	68/106 (64)	62/105 (59)	1,09 [0,88; 1,35]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd	N
SAE ogółem	12	0/106 (0)	0/105 (0)	ND	ND	bd	N
AE prowadzące do utraty z badania	12	1/106 (1)	0/105 (0)	2,97 [0,12; 72,14]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	N
Zgon	12	0/106(0)	0/105 (0)	ND	ND	bd	N

AE z podziałem na zdarzenia

W okresie 12 tygodni terapii infekcje i zakażenia stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia w obu grupach, a ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w grupie przyjmującej ETA (RR = 1,50 [1,06; 2,12]). ETA w porównaniu z PLC może również przyczynić się do zwiększonego ryzyka wystąpienia nieżytu przewodu pokarmowego (NNH = 17 [9; 105]). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia grypy, infekcji górnych dróg oddechowych i zapalenia nosogardzieli. Spośród pozostałych AE najczęściej raportowano ból głowy, który wystąpił u podobnego odsetka chorych w obu grupach (13% vs 12%). Reakcje w miejscu podania wystąpiły u 7% pacjentów z grupy przyjmującej ETA oraz u 5% z grupy PLC. W żadnym z ramion badania nie odnotowano wystąpienia nowotworów oraz gruźlicy, które traktowane były w badaniu jako AE specjalnego zainteresowania (Tabela 17).

Tabela 17.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do AE z podziałem na zdarzenia

Rodzaj zdarzenia	OI [tyg.]	ETA	PLC	RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Reakcja w miejscu podania	12	7/106 (7)	5/105 (5)	1,39 [0,45; 4,23]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	N
Infekcje i zakażenia pasożytnicze							
Infekcje ogółem	12	50/106 (47)	33/105 (31)	1,50 [1,06; 2,12]	NNH = 6 [3; 36]	bd	W
Grypa	12	8/106 (8)	2/105 (2)	3,96 [0,86; 18,22]	0,06 [-0,0003; 0,11]	bd	N
Infekcja górnych dróg oddechowych	12	18/106 (17)	12/105 (11)	1,49 [0,75; 2,93]	0,06 [-0,04; 0,15]	bd	N
Nieżyt żołądka i jelit	12	6/106 (6)	0/105 (0)	12,88 [0,73; 225,75]	NNH = 17 [9; 105]	bd	Ś
Zapalenie nosogardzieli	12	8/106 (8)	9/105 (9)	0,88 [0,35; 2,19]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd	N
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy	12	14/106 (13)	13/105 (12)	1,07 [0,53; 2,16]	0,01 [-0,08; 0,10]	bd	N
AE szczególnego zainteresowania							
Gruźlica	12	0/106 (0)	0/105 (0)	ND	ND	bd	N
Nowotwory	12	0/106 (0)	0/105 (0)	ND	ND	bd	N

7.3. Wyniki porównania adalimumabu z etanerceptem i placebo

Z powodu braku dowodów naukowych porównujących w sposób bezpośredni ADA względem ETA konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego metodą jakościową bez dostosowania w formie tabelarycznego i graficznego zestawienia wyników surowych dla ocenianych interwencji. Ze względu na heterogeniczność badań, szczególnie w obszarze kryteriów włączenia odnoszących się do stopnia nasilenia choroby oraz długości okresu leczenia, zaprezentowane wyniki posiadają ograniczoną wartość porównawczą, a ich interpretacji należy dokonywać z należytą ostrożnością.

7.3.1. Kontrola objawów choroby

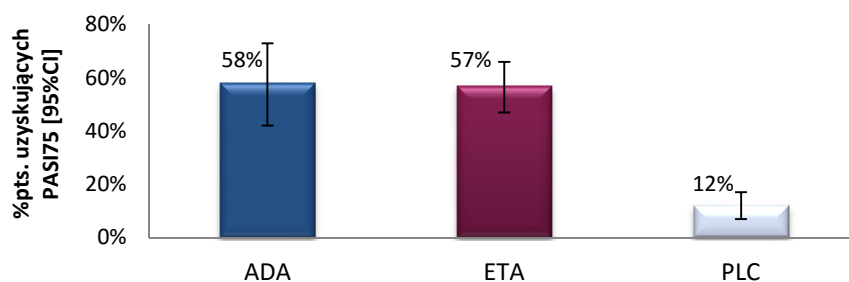
Dane surowe z odnalezionych badań wskazują, iż ADA oraz ETA z porównywalnym prawdopodobieństwem prowadzą do uzyskania odpowiedzi PASI75 oraz PASI90 (Tabela 18, Rysunek 6 oraz Rysunek 7). Z kolei numerycznie więcej chorych leczonych ADA uzyskało odpowiedź PGA „czysta” lub „prawie czysta” (61% vs 53%) (Tabela 18, Rysunek 8).

Surowe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie PLC było znacznie niższe w porównaniu do ramion otrzymujących aktywne terapie i wynosiło 11%, 6% oraz 11%, odpowiednio dla PASI75, PASI90 oraz PGA0/1 (Tabela 18, Rysunek 6, Rysunek 7 oraz Rysunek 8).

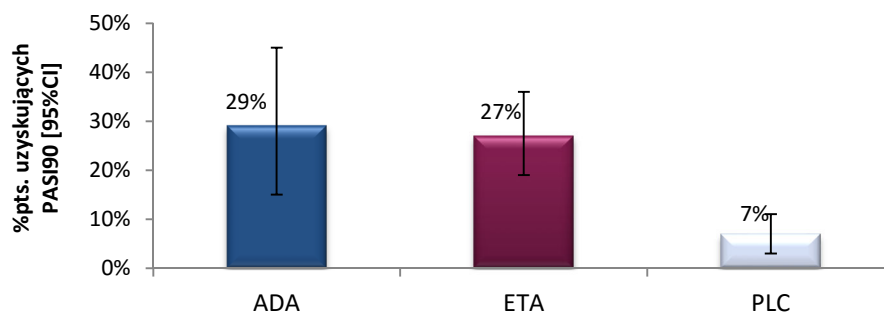
Tabela 18.
Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania PASI75/90 oraz PGA 0/1 w populacji pacjentów pediatrycznych

Terapia	Liczba badań	OI [tyg.]	n/N(%)	P [95%CI] ^a	Ocena Grade
PASI75					
ADA	1	16	22/38 (58)	0,58 [0,42; 0,73]	bardzo niska
ETA	1	12	60/106 (57)	0,57 [0,47; 0,66]	
PLC	2	12	16/142 (11)	0,12 [0,07; 0,17]	
PASI90					
ADA	1	16	11/38 (29)	0,29 [0,15; 0,45]	bardzo niska
ETA	1	12	29/106 (27)	0,27 [0,19; 0,36]	
PLC	2	12	9/142 (6)	0,07 [0,03; 0,11]	
PGA 0/1					
ADA	1	16	23/38 (61)	0,61 [0,44; 0,76]	bardzo niska
ETA	1	12	56/106 (53)	0,53 [0,43; 0,62]	
PLC	2	12	16/142 (11)	0,11 [0,07; 0,17]	

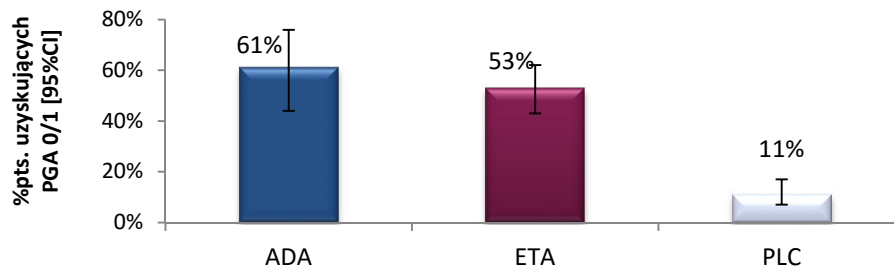
Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo uzyskania PASI75 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo uzyskania PASI90 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo uzyskania PGA 0/1 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



7.3.2. Jakość życia

Dane surowe z odnalezionych badań wskazują, iż u pacjentów leczonych ADA w porównaniu z ETA raportowano numerycznie wyższą poprawę jakości życia, mierzoną zarówno według kwestionariusza CDLQI, jak i PedsQL (Tabela 19, Rysunek 9, Rysunek 10).

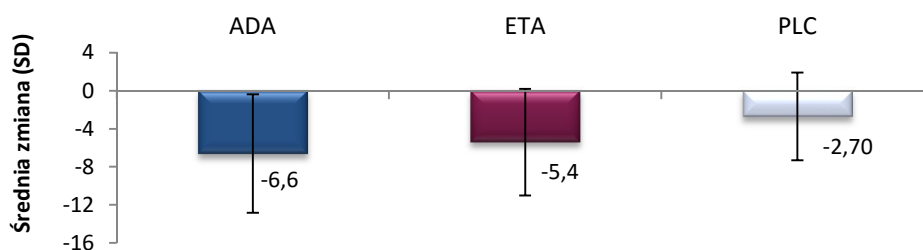
Przeciętna poprawa jakości życia w grupie placebo była numerycznie niższa niż w ramionach otrzymujących aktywne terapie, zarówno w ocenie za pomocą kwestionariusza CDLQI, jak i PedsQL (Tabela 19, Rysunek 9, Rysunek 10).

Tabela 19.
Podsumowanie wyników badań oceniających ADA i ETA w populacji pediatrycznej w odniesieniu do jakości życia

Terapia	Liczba badań	OI [tyg.]	N	Średnia (SD)	Ocena Grade
CDLQI					
ADA	1	16	38	-6,6 (6,22)	bardzo niska
ETA	1	12	106	-5,4 (5,6)	
PLC	2	12	142	-2,7 (4,6)	
PedsQL					
ADA	1	16	38	10,8 (15,38)	bardzo niska
ETA	1	12	106	6,8 (17,6)	
PLC	2	12	141 ^a	3,7 (10,1)	

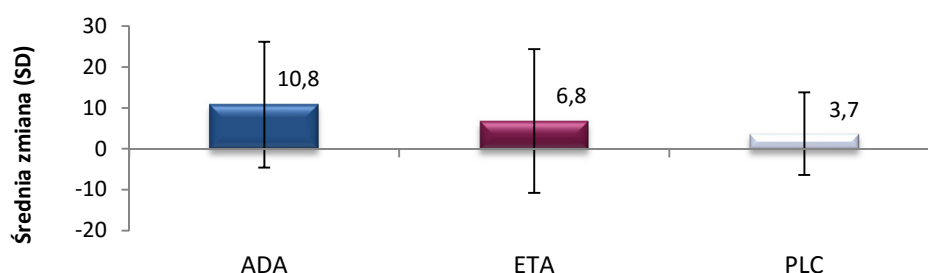
a) w badaniu CADMUS oceniano 36 pacjentów
W skali CDLQI niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
W skali PedsQL wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Rysunek 9.
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza CDLQI w populacji pediatrycznej



W skali CDLQI niższy wynik oznacza lepszą jakość życia

Rysunek 10.
Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza PedsQL w populacji pediatrycznej



W skali PedsQL wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia

7.3.3. Profil bezpieczeństwa

W ramach oceny porównawczej bezpieczeństwa analizowano zdarzenia, które występowały u co najmniej 5% chorych otrzymujących aktywną technologię. Dane surowe z odnalezionych badań wskazują, iż ADA oraz ETA w porównaniu z placebo charakteryzują się numerycznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, infekcji ogółem, nieżytu żołądka, reakcji w miejscu podania oraz bólu głowy (Tabela 20, Rysunek 11, Rysunek 12, Rysunek 13, Rysunek 15, Rysunek 16). Z kolei infekcje górnych dróg oddechowych najczęściej raportowano w grupie ETA (17%), nieco rzadziej w ramieniu PLC (10%), natomiast najrzadziej w grupie ADA (5%) (Tabela 20, Rysunek 14).

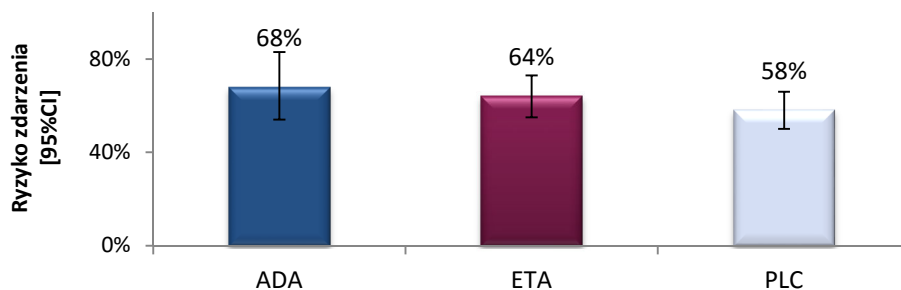
Ryzyka pozostałych zdarzeń nie analizowano w ramach porównania pośredniego ze względu na brak raportowanych epizodów lub ich rzadki charakter.

Tabela 20.
Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia wybranych działań niepożądanych w populacji pacjentów pediatrycznych

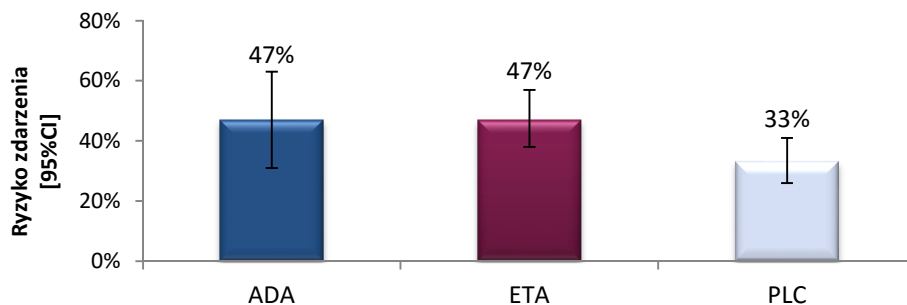
Terapia	Liczba badań	OI [tyg.]	n/N (%)	P [95%CI]	Ocena Grade
AE ogółem					
ADA	1	16	26/38 (68)	0,68 [0,54; 0,83]	bardzo niska
ETA	1	12	68/106 (64)	0,64 [0,55; 0,73]	
PLC	2	12	83/142 (58)	0,58 [0,50; 0,66]	
Infekcje ogółem					
ADA	1	16	18/38 (47)	0,47 [0,31; 0,63]	bardzo niska
ETA	1	12	50/106 (47)	0,47 [0,38; 0,57]	
PLC	2	12	47/142 (33)	0,33 [0,26; 0,41]	
Nieżyt żołądka i jelit					
ADA	1	16	2/38 (5)	0,05 [0,00; 0,12]	bardzo niska
ETA	1	12	6/106 (6)	0,06 [0,01; 0,10]	
PLC	2	12	1/142 (1)	0,005 [0,00; 0,03]	

Terapia	Liczba badań	OI [tyg.]	n/N (%)	P [95%CI]	Ocena Grade
Zapalenie nosogardzieli					
ADA	1	16	8/38 ()	0,21 [0,09; 0,36]	bardzo niska
ETA	1	12	8/106 (8)	0,08 [0,03; 0,13]	
PLC	2	12	19/142 (13)	0,16 [0,03; 0,38]	
Infekcje górnych dróg oddechowych					
ADA	1	16	2/38 (5)	0,05 [0,001; 0,12]	bardzo niska
ETA	1	12	18/106 (17)	0,17 [0,10; 0,24]	
PLC	2	12	14/142 (10)	0,10 [0,06; 0,16]	
Reakcje w miejscu podania					
ADA	1	16	4/38 (11)	0,11 [0,01; 0,20]	bardzo niska
ETA	1	12	7/106 (7)	0,07 [0,02; 0,11]	
PLC	1	12	5/105 (5)	0,05 [0,01; 0,10]	
Ból głowy					
ADA	1	16	6/38 (16)	0,16 [0,04; 0,27]	bardzo niska
ETA	1	12	14/106 (13)	0,13 [0,07; 0,20]	
PLC	2	12	15/142 (11)	0,11 [0,06; 0,16]	

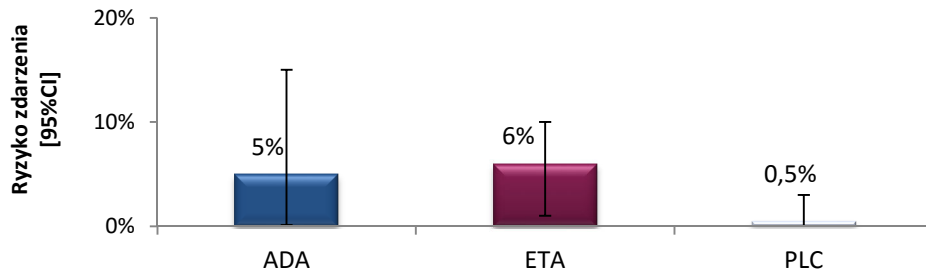
Rysunek 11.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



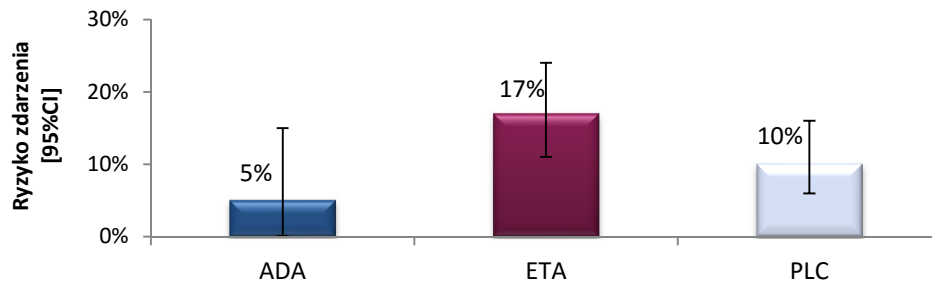
Rysunek 12.
Ryzyko wystąpienia infekcji ogółem wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



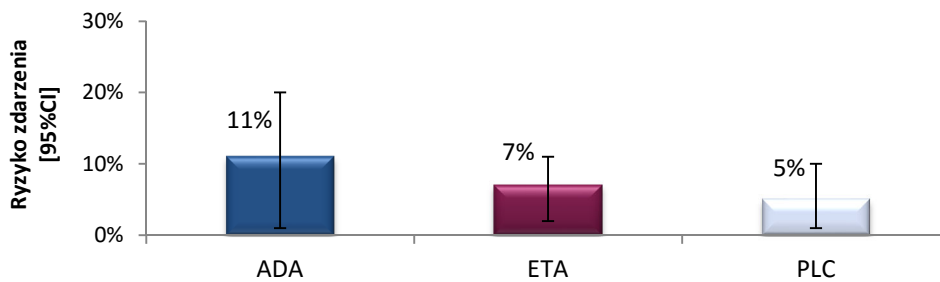
Rysunek 13.
Ryzyko wystąpienia nieżytu żołądka i jelit wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



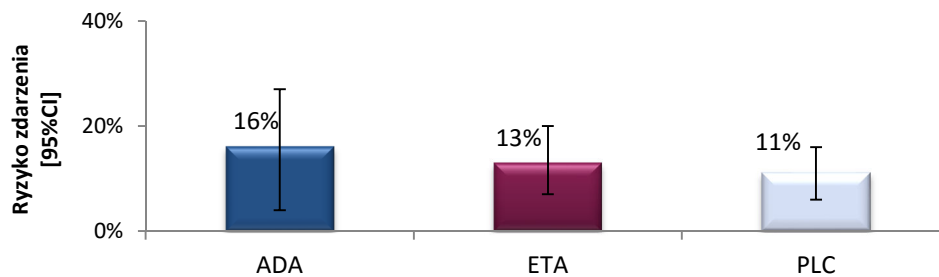
Rysunek 14.
Ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



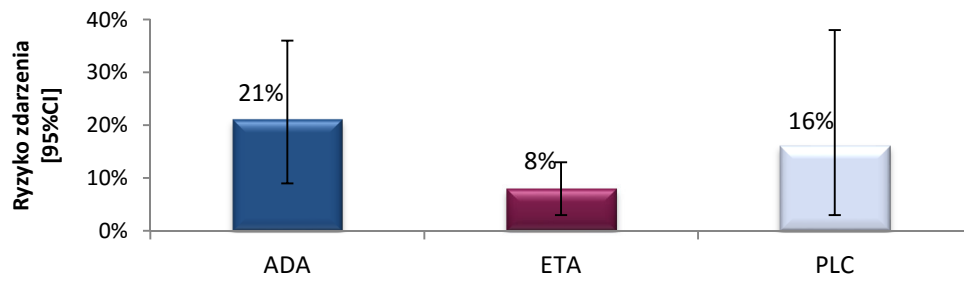
Rysunek 15.
Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



Rysunek 16.
Ryzyko wystąpienia bólu głowy wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



Rysunek 17.
Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC



8. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA TERAPII ADALIMUMABEM

8.1. Faza odstawienia

Faza odstawienia (etap B) została przeprowadzona u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI75 przy jednoczesnym PGA 0/1 w 16. tyg. badania Papp 2015.

Na zakończenie fazy odstawienia, trwającej do 36. tygodnia badania, odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź nie różnił się w istotny statystycznie sposób w zależności od stosowanej interwencji i wynosił 17% dla ADA oraz 31% u pacjentów przyjmujących MTX w fazie A badania (Tabela 21). Mediana czasu do utraty kontroli nad chorobą (pogorszenie wyniku w skali PGA o ≥ 2 pkt) w grupie wynosiła 118 dni w przypadku ADA oraz 184 dni w grupie MTX (Tabela 22).

Tabela 21.
Odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie w fazie odstawienia (faza B terapii)

Badanie	OI [tyg.]	Wcześniejsze leczenie		p
		ADA [n/N (%)]	MTX [n/N (%)]	
Utrzymanie odpowiedzi				
Papp 2015	do 36 tyg. ^a	4/23 (17)	4/13 (31)	0,262

a) Do 52. tygodnia badania.

Tabela 22
Mediana czasu do utraty kontroli nad chorobą w fazie odstawienia (faza B terapii)

Badanie	OI [tyg.]	Wcześniejsze leczenie		p
		ADA [dni]	MTX [dni]	
Mediana czasu do utraty kontroli nad chorobą				
Papp 2015	do 36 tyg. ^a	118	184	0,204

a) Do 52. tygodnia badania.

8.2. Skuteczność ADA u chorych uprzednio leczonych systemowo z nawrotem choroby

Reterapia (faza C) została przeprowadzona wśród pacjentów, u których zaobserwowano utratę kontroli nad schorzeniem w trakcie trwania fazy odstawienia. Pacjenci, którzy w fazie A byli przydzieleni do grup przyjmujących ADA lub MTX w fazie reterapii otrzymywali ADA w dawce 0,8 mg/kg.

Terapia z wykorzystaniem ADA wykazuje wysoką skuteczność u pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym. Zastosowanie ADA pozwala na uzyskanie odpowiedzi PASI75

i PGA 0/1 odpowiednio u 79% i 53% pacjentów, którzy utracili kontrolę choroby po wcześniejszej terapii ADA oraz u 75% i 63% chorych wcześniej leczonych za pomocą MTX (Tabela 23).

Tabela 23
Skuteczność ADA w fazie reterapii (faza C badania) w odniesieniu do kontroli objawów choroby

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ADA (faza C)	
		ADA [n/N (%)]	MTX->ADA [n/N (%)]
PASI75	16 ^a	15/19 (79)	6/8 (75)
PGA 0/1	16 ^a	10/19 (53)	5/8 (63)

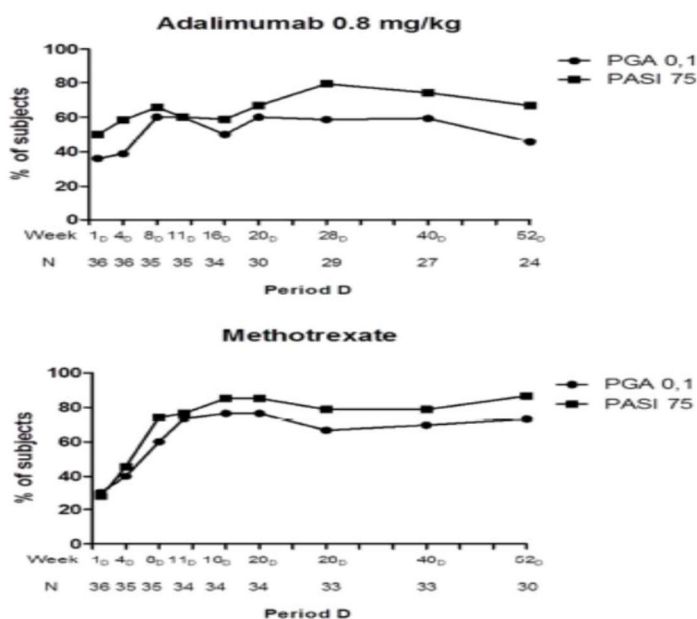
a) Dotyczy reterapii i odpowiada 68. tygodniowi badania.

8.3. Odpowiedź na leczenie podczas terapii długoterminowej

Faza oceny długoterminowej efektywności klinicznej ADA (faza D) stanowi 52-tygodniowy okres, w ramach którego pacjenci kontynuują otrzymywanie ADA w dawkach 0,4 mg/kg m.c., 0,8 mg/kg m.c. lub pozostają pod obserwacją bez aktywnego leczenia systemowego (jedynie w przypadku chorych, u których nie doszło do utraty kontroli choroby po wycofaniu terapii w fazie B). Dostępne wyniki z fazy D mają jedynie charakter cząstkowy i nie obejmują 18% pacjentów, którzy nadal podlegali obserwacji w momencie zbierania danych (2 grudnia 2013 roku).

Dostępne dane wskazują, iż u osób leczonych w fazie A z wykorzystaniem MTX lub ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. w trakcie fazy D utrzymuje się wysoki odsetek osób z odpowiedzią PASI75 i PGA 0/1 (Rysunek 18).

Rysunek 18.
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi PASI75 oraz PGA 0/1 w ramach fazy oceny długoterminowej efektywności klinicznej ADA (Faza D) w zależności od wcześniejszego leczenia ogólnego (źródło [73])



Kontrola choroby u pacjentów, którzy w ramach Fazy A otrzymywali ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. uzyskując odpowiedź kliniczną, a następnie utracili ją w fazie odstawienia (Faza B) i uzyskali ponowną poprawę na skutek reterapii (Faza C), utrzymywała się w ciągu całego okresu fazy D. [73]

W ciągu całego okresu fazy D stwierdzono utrzymywanie się poprawy jakości życia, jaką w trakcie fazy A uzyskali pacjenci leczeni ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. Z kolei chorzy pierwotnie zrandomizowani do MTX (Faza A) i otrzymujący ADA w dawce 0,8 mg/kg m.c. w fazie D wykazali około 5-krotnie wyższą poprawę jakości życia wg kwestionariusza PedsQL w porównaniu do fazy A.

8.4. Profil bezpieczeństwa

W trakcie trwania reterapii (faza C) z wykorzystaniem ADA nie odnotowano wzrostu ryzyka wystąpienia AE w stosunku do znanego już profilu bezpieczeństwa leku. W fazie reterapii nie raportowano zgonów ani SAE. U jednego pacjenta z grupy przyjmującej MTX w fazie A badania po podaniu ADA wystąpiła reakcja alergiczna (pokrzywka), co było przyczyną przerwania badania (Tabela 24).

Tabela 24
Profil bezpieczeństwa ADA w fazie reterapii (faza C badania)

Rodzaj zdarzenia	OI [tyg.]	ADA [n/N (%)]	MTX->ADA [n/N (%)]
AE ogółem	16 tyg. ^a	14/19 (74)	6/8 (75)
SAE ogółem	16 tyg. ^a	0/19 (0)	0/8 (0)
AE prowadzące do utraty z badania	16 tyg. ^a	0/19 (0)	1/8 (13)
Zgon	16 tyg. ^a	0/19 (0)	0/8 (0)
Infekcje ogółem	16 tyg. ^a	8/19 (42)	4/8 (50)
Nowotwory	16 tyg. ^a	0/19 (0)	0/8 (0)
Reakcje alergiczne	16 tyg. ^a	0/19 (0)	1/8 (13)
Reakcja w miejscu podania	16 tyg. ^a	2/19 (11)	0/8 (0)

a) 68. tydzień badania.

W trakcie pełnego okresu badania (faza A->D) wystąpienie ≥ 1 AE odnotowano u 95% pacjentów w grupie ADA oraz u 89% chorych, którzy w fazie A przyjmowali MTX. Wystąpienie AE było przyczyną przerwania badania tylko w pojedynczych przypadkach, zaś SAE raportowano wśród 8% pacjentów stale przyjmujących ADA oraz u 3% pacjentów, których pierwotnie zrandomizowano do MTX, przy czym zdarzenia te nie miały związku z podawaną interwencją. W grupie pacjentów przyjmujących ADA wystąpił jeden zgon (upadek), przy czym podobnie jak w przypadku SAE nie stwierdzono związku pomiędzy zdarzeniem a przyjmowanym leczeniem (Tabela 25).

Do najczęściej raportowanych AE w trakcie trwania całego badania należały infekcje oraz reakcje w miejscu podania (Tabela 25).

Tabela 25
Profil bezpieczeństwa długoterminowej terapii ADA

Rodzaj zdarzenia	OI [tyg.]	ADA [n/N (%)]	MTX->ADA [n/N (%)]
AE ogółem	do 120 tyg.	36/38 (95)	33/37 (89)
SAE ogółem	do 120 tyg.	3/38 (8)	1/37(3)
AE prowadzące do śmierci	do 120 tyg.	1/38 (3)	0/37 (0)
Zgon	do 120 tyg.	1/38 (3)	0/37 (0)
Infekcje ogółem	do 120 tyg.	30/38 (79)	27/37 (73)
TB	do 120 tyg.	0/38 (0)	1/37 (3)
Reakcje alergiczne	do 120 tyg.	0/38 (0)	5/37 (14)
Pogorszenie choroby	do 120 tyg.	3/38 (8)	3/37 (8)
Reakcja w miejscu podania	do 120 tyg.	6/38 (16)	4/37 (11)

9. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA TERAPII ETANERCEPTEM

9.1. Odpowiedź na leczenie podczas fazy przedłużonej

W fazie przedłużonej badania Paller 2008 (Faza II) wszyscy chorzy otrzymywali ETA do 36. tygodnia badania. Terapia ETA, trwająca 36 tyg. w przypadku pacjentów z grupy ETA oraz 24 tyg. w przypadku osób zrandomizowanych do PLC, pozwoliła na uzyskanie i utrzymanie poprawy objawów choroby u wysokiego odsetka pacjentów (Tabela 26).

Tabela 26.
Skuteczność ETA w fazie II badania w odniesieniu do kontroli objawów choroby

Punkt końcowy	ETA (II etap)			
	OI [tyg.]	ETA->ETA [n/N (%)]	OI [tyg.]	PLC->ETA [n/N (%)]
PASI75	24 ^a	72/105 (69)	12 ^a	64/103 (62)
	36 ^b	71/105 (68)	24 ^b	67/103 (65)
PASI50	24 ^a	92/105 (88)	12 ^a	80/103 (78)
	36 ^b	91/105 (87)	24 ^b	89/103 (86)
PASI90	24 ^a	39/105 (37)	12 ^a	37/103 (36)
	36 ^b	43/105 (41)	24 ^b	39/103 (38)
PGA 0/1	24 ^a	60/105 (57)	12 ^a	58/103 (56)
	36 ^b	56/105 (53)	24 ^b	58/103 (56)

a) 24. tydzień badania;
b) 36. tydzień badania.

9.2. Odpowiedź na leczenie podczas fazy odstawienia i reterapii

Faza odstawienia-reterapii (Faza III) została przeprowadzona u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI75 w 36. tygodniu badania Paller 2008. Pacjenci zostali poddani ponownej randomizacji do grupy otrzymującej ETA bądź PLC (grupa odstawienia).

Odstawienie ETA w porównaniu z kontynuacją leczenia w istotny statystycznie sposób zwiększa ryzyko nawrotu objawów choroby.

Powtórne włączenie ETA u chorych, u których doszło do pogorszenia objawów choroby po odstawieniu leczenia aktywnego pozwoliło na odzyskanie kontroli nad objawami choroby wyrażonej PASI75 u 36% badanych.

Tabela 27.
Skuteczność ETA w fazie III badania (faza odstawienia-reterapii) w odniesieniu do kontroli objawów choroby

Badanie	Ob.	ETA	PLC	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	G
		n/N (%)	n/N (%)			
PASI75	12 tyg. ^a	52/65 (80)	34/68 (50)	1,60 [1,23; 2,09]	4 [3; 7]	W
PGA 0/1	12 tyg. ^a	38/65 (58)	27/68 (40)	1,47 [1,03; 2,11]	6 [3; 49]	W

a) Do 48. tyg. badania.

Tabela 28.
Skuteczność reterapii ETA w odniesieniu do kontroli objawów choroby

Punkt końcowy	Ob.	Reterapia ETA
		n/N (%)
PASI75	12 tyg. ^a	10/28 (36)
PGA 0/1	12 tyg. ^a	8/28 (29)

a) Analiza w subpopulacji pacjentów poddanych re terapii.

9.3. Odpowiedź na leczenie podczas terapii długoterminowej

Do fazy długoterminowej terapii ETA (faza IV badania Paller 2008) włączano pacjentów, którzy ukończyli fazę odstawienia-reterapii lub w 12. tyg. badania (lub później) osiągnęli poziom PASI50. W fazie tej dozwolone było korzystanie ze standardowego leczenia miejscowego.

Wyniki badania wskazują, iż długookresowe podawanie ETA pozwala na uzyskanie kontroli choroby wyrażonej PASI75 u 61% pacjentów (Tabela 29).

Tabela 29.
Skuteczność ETA w fazie IV badania w odniesieniu do kontroli objawów choroby

Punkt końcowy	ETA (IV etap)	
	OI [tyg.]	ETA [n/N (%)]
PASI75	do 96	84/138 (61)
PASI50	do 96	123/138 (89)
PASI90	do 96	41/138 (30)
PGA 0/1	do 96	66/139 (47)

9.4. Profil bezpieczeństwa

W trakcie długookresowej terapii badania (do 96. tygodnia) wystąpienie ≥ 1 AE odnotowano u 80% pacjentów, z czego najczęstsze stanowiły: infekcje górnych dróg oddechowych (25%), zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce (13%), bóle głowy (12%) i zapalenie zatok (11%). Trzech pacjentów zaraportowało łącznie 5 SAE (niepokój (1 pts.), pooperacyjna niedrożność jelit (1 pts.), odwodnienie, ból brzucha, aborcja (1 pts.), przy czym nie stwierdzono związku pomiędzy zdarzeniem

a przyjmowanym leczeniem. Nie odnotowano wystąpienia infekcji oportunistycznych, nowotworów i zgonów. Wystąpienie AE było przyczyną przerwania badania tylko w pojedynczych przypadkach (1%), przy czym zdarzenia te nie miały związku z podawaną interwencją. Reakcje w miejscu podania raportowano wśród 6% pacjentów (Tabela 30).

Tabela 30.
Profil bezpieczeństwa długoterminowej terapii ETA na podstawie badania Paller 2008

Rodzaj zdarzenia	OI [tyg.]	ETA [n/N (%)]
AE ogółem	do 96 tyg.	145/181 (80)
SAE ogółem	do 96 tyg.	3/181 (2)
AE prowadzące do utraty z badania	do 96 tyg.	2/181 (1)
Infekcje dróg oddechowych	do 96 tyg.	45/181 (25)
Zapalenie nosogardzieli	do 96 tyg.	31/181 (17)
Zapalenie gardła wywołane paciorkowcami	do 96 tyg.	23/181 (13)
Ból głowy	do 96 tyg.	21/181 (12)
Zapalenie zatok	do 96 tyg.	19/181 (11)
Brodawczak skóry	do 96 tyg.	12/181 (7)
Gorączka	do 96 tyg.	11/181 (6)
Kaszel	do 96 tyg.	10/181 (6)
Ból gardła i krtani	do 96 tyg.	10/181 (6)
Trądzik	do 96 tyg.	9/181 (5)
Obrzęk błony śluzowej nosa	do 96 tyg.	9/181 (5)
Zapalenie gardła	do 96 tyg.	9/181 (5)

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTM [82] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla analiz HTA [63] poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejską Agencję Leków (EMA),
- Agencję Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Leczniczych (MHRA).

10.1.1. Adalimumab

Na stronie internetowej URPL zamieszczono jedno ostrzeżenie dotyczące trzech przypadków chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, które wystąpiły podczas leczenia produktem Humira. [83]

Informacje dotyczące bezpieczeństwa ADA zamieszczono w ramach ChPL dla preparatu Humira. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Humira związane są z możliwością wystąpienia: poważnych zakażeń układu oddechowego, posocznicy, gruźlicy, zakażeń oportunistycznych, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, ciężkich reakcji alergicznych, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zaburzeń hematologicznych, pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, zaostrzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego. EMA zwraca uwagę na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów u osób leczonych antagonistami TNF, w tym nieziarniczych chłoniaków T-komórkowych u osób leczonych preparatem Humira. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania antagonistów TNF, w tym produktu Humira, u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi. Nie wolno rozpoczynać stosowania ADA u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami, również wtedy, gdy występuje nadwrażliwość na lek lub którykolwiek jego składnik. Humira jest również przeciwwskazana u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca. Dzieci przed rozpoczęciem leczenia preparatem Humira powinny mieć przeprowadzone wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Wszyscy pacjenci powinni być poinstruowani o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów gruźlicy. Pacjentów cierpiących na WZW-B należy dokładnie monitorować w kierunku objawów zakażenia. Preparatu Humira nie powinno się stosować podczas przyjmowania leku anakinra oraz abataceptu. [32]

W bazie FDA – MedWatch zamieszczono aktualizacje ulotki leku Humira dotyczące profilu bezpieczeństwa. W lutym 2004 roku ulotka leku została uzupełniona o informacje dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zaburzeń krwiotworzenia, w tym pancytopenii i anemii aplastycznej oraz poważnych infekcji podczas jednoczesnego stosowania ADA oraz anakinry. [84, 85] W kolejnych uaktualnieniach ulotki (styczeń 2008, listopad 2009 oraz maj 2012) dodano informacje o zwiększonym ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych, także u dzieci i młodzieży (≤ 18 . r.ż.) i poważnych infekcji związanych ze stosowaniem ADA. Inhibitory TNF zwiększają także ryzyko rozwoju białaczki oraz innych nowotworów u dzieci i młodzieży. [86] W ulotce zamieszczono także informację o ryzyku pogorszenia się objawów łuszczycy, możliwości wystąpienia uszkodzenia wątroby, sarkoidozy, choroby demielinizacyjnej, udaru mózgu, zatorowości płucnej, łysienia oraz zakrzepicy żył głębokich. [87, 88] W maju 2013 roku do ulotki dodano ostrzeżenie dotyczące stosowania ADA u kobiet w ciąży. [87] Badania sugerują, że ADA przenika przez łożysko, dlatego może wpływać na odpowiedź immunologiczną rozwijającego się płodu. Nieznane jest jednak kliniczne znaczenie podwyższonego poziomu ADA jak również bezpieczeństwo podawania żywych lub atenuowanych szczepionek narażonym niemowlętom. [87] Kolejne ostrzeżenie dotyczy kobiet karmiących piersią. Dane literaturowe sugerują, iż ADA przenika w niewielkiej ilości do mleka chorej matki, i choć prawdopodobieństwo wchłonięcia leku przez dziecko jest znikome, brak jest danych na ten temat w przypadku noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie. [87] Ponadto nie zaleca się jednoczesnego stosowania ADA wraz z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (tj. anakinra, abatacept) lub innymi lekami blokującymi aktywność TNF, ze względu na ewentualne zwiększone ryzyko infekcji bądź innych interakcji farmakologicznych. [87] Do ulotki dodano również informacje o możliwości wystąpienia gorączki oraz o zagrożeniu rozwinięcia się endokrynnego raka skóry, a także o ryzyku rozwinięcia się gruźlicy u pacjentów leczonych ADA. Poza tym istnieje potencjalne ryzyko nowotworzenia po podaniu kombinacji leków ADA z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. [87] Zaobserwowano również reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy po podaniu ADA. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać terapię preparatem ADA i wdrożyć odpowiednie leczenie. [87] Ponadto, w trakcie terapii ADA przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie szczepionek żywych. [87] W maju 2014 roku uaktualniono ponownie ulotkę, dodając do niej informację o ryzyku wystąpienia niewydolności lub zapalenia wątroby na skutek podania ADA. [87]

Na stronie internetowej MHRA odnaleziono ostrzeżenie z kwietnia 2014 roku, iż nie należy stosować inhibitorów TNF α u pacjentów z czynną gruźlicą. [89]

Dodatkowo, na stronie FDA odnaleziono dokumenty wydane w 2009 roku, poświęcone bezpieczeństwu preparatu Humira w populacji pediatrycznej. Dane zebrane w okresie od 31.12.2002 roku do 07.07.2009 roku pochodzą z bazy AERS (*Adverse Event Reporting System*) i dotyczą pacjentów w wieku 0–16 lat leczonych ADA. W analizowanym horyzoncie czasowym zgłoszono 109 unikatowych przypadków wystąpienia SAE, w tym 24 przypadki ciężkich infekcji, 2 przypadki nowotworów (białaczka), 7 przypadków reakcji nadwrażliwości lub reakcji w miejscu podania, 22 przypadki nawrotu/zaostrenia choroby, 34 przypadki wystąpienia AE u niemowląt

narażonych na adalimumab *in utero* oraz 4 zgony (3 przypadki zgonu noworodków narażonych na ADA *in utero*, oraz 1 przypadek niewydolności płucnej spowodowanej zapaleniem płuc). Pozostałe 16 przypadków zakwalifikowano jako „Inne”, były to SAE występujące u pojedynczych chorych (ból w klatce piersiowej, nadciśnienie, zawroty głowy, drgawki, omdlenia, nasilenie objawów łuszczycy, plamica, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, skurcze mięśni, ból pleców, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzyca, toczeń rumieniowaty). [90, 91]

10.1.2. Etanercept

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnego ostrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa ETA. [92]

Informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii zamieszczono w ramach ChPL. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Enbrel związane są z możliwością wystąpienia poważnych infekcji, w tym: gruźlicy, posocznicy, zakażeń grzybiczych, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, reakcji alergicznych, krwawienia, zasinienia, rumienia, świądu, bólu i obrzęku w miejscu podania leku. Leczenie ETA wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów, w tym niezłośliwych chłoniaków T-komórkowych, zaburzeń demielinizacyjnych, reakcji hematologicznych, oraz pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Odnotowano przypadki (w tym śmiertelne) nowotworów złośliwych u dzieci leczonych produktem Enbrel. Dodatkowo u dzieci zgłaszano także przypadki nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka. Dzieci przed rozpoczęciem leczenia preparatem Enbrel powinny mieć przeprowadzone wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. ETA nie należy stosować u pacjentów z zakażeniami (szczególnie u chorych z czynną gruźlicą lub u pacjentów szczególnie na nią narażonych). Wszyscy pacjenci powinni być poinstruowani o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów gruźlicy. Pacjentów cierpiących na WZW-B należy dokładnie monitorować w kierunku objawów zakażenia. Preparatu Enbrel nie powinno się stosować podczas przyjmowania anakinry oraz abataceptu. [33]

W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono oświadczenie EMA z 2002 r. w sprawie występowania ciężkich zaburzeń krwi (w tym anemii, pancytopenii) u osób stosujących preparat Enbrel, z których część prowadziła do zgonu. W sierpniu 2012 roku dodano do ChPL informację o zwiększonym ryzyku rozwinięcia się zakażeń oportunistycznych (*Listeria*, *Legionella*, infekcje pasożytnicze) na skutek terapii produktem Enbrel. [93] W październiku 2012 roku zaktualizowano ChPL, dodając informację o ryzyku wystąpienia zapalenia twardówki. [93] W listopadzie 2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wyraził pozytywną opinię o aktualizacji ChPL w zakresie bezpieczeństwa i dodaniu informacji o ryzyku reaktywacji wirusa HBV u pacjentów leczonych produktem Enbrel. [93, 94] W tym samym czasie dodano do ChPL i ulotki informację dotyczącą kobiet karmiących piersią. [93] Zaobserwowano, iż ETA przenika w niewielkiej ilości do mleka matki i z tego względu kobiety karmiące nie powinny stosować ETA. Ponadto w listopadzie

2013 roku dodano ostrzeżenie, iż ETA przenika przez łożysko kobiet w ciąży. [93] W październiku 2014 ChPL uaktualniono o informację dotyczącą możliwości występowania infekcji wirusowych podczas stosowania ETA. [93]

Przeszukując bazę FDA – MedWatch, znaleziono trzy listy producentów leków, dwa z 2000 roku oraz jeden z 2008. Dokument opublikowany w październiku 2000 roku raportował działania niepożądane związane ze stosowaniem ETA opracowanym po wprowadzeniu go do obrotu i zwracał uwagę lekarzy na możliwe występowanie u pacjentów chorób demielinizacyjnych oraz zaburzeń krwiotworzenia: pancytopenii i anemii aplastycznej. [95] Drugi list opublikowany w maju 2000 roku przez firmę zalecał lekarzom, aby zwracali szczególną uwagę na sposób podawania sobie leku przez pacjentów i informowali ich o konieczności prawidłowego dokonywania iniekcji. [96] W roku 2008 ukazało się ostrzeżenie dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia posocznicy i gruźlicy u pacjentów stosujących ETA. [97] W bazie MedWatch odnaleziono również doniesienia z lat 2008 i 2009 o zmianach w ulotce informacyjnej zaakceptowanych przez FDA. W 2008 roku do ulotki dodano informacje o możliwości wystąpienia infekcji [98], natomiast w 2009 roku uzupełniono ją o informacje dotyczące zwiększonego ryzyka zmian nowotworowych po leczeniu ETA, występujących także u pacjentów dziecięcych (<18. r.ż.). [99] Inhibitory TNF zwiększają ryzyko rozwoju białaczki oraz innych nowotworów u dzieci i młodzieży. [86] W grudniu 2012 roku ponownie zaktualizowano ulotkę, dodając do niej ostrzeżenie o możliwości wystąpienia sarkoidozy na skutek terapii ETA. [100, 101]

Na stronie internetowej MHRA odnaleziono ostrzeżenie z kwietnia 2014 roku, iż nie należy stosować inhibitorów TNF α u pacjentów z czynną gruźlicą. [89]

Dodatkowo, na stronie FDA odnaleziono dokument z 2008 roku poświęcony bezpieczeństwu ETA w populacji pediatrycznej. [102] Dane zebrane w okresie od 1998 roku do 14.04.2008 roku pochodzą z bazy AERS (*Adverse Event Reporting System*). W analizowanym horyzoncie czasowym zgłoszono 949 przypadków wystąpienia SAE (dane surowe, możliwe duplikujące się zgłoszenia), w tym m.in.: 14 zgonów, 31 przypadków ciężkich infekcji, 12 przypadków rozwoju nowotworów, 10 przypadków zaburzeń neurologicznych i 6 przypadków ciężkich zaburzeń hematologicznych. [102]

11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono dwa opracowania wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii biologicznej z wykorzystaniem ADA lub ETA w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci. [103, 104]

Szczegółową charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z głównymi wnioskami autorów zebrano w poniższej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych (w tym ADA i ETA) w terapii łuszczycy w populacji dziecięcej

Opracowanie	Tematyka opracowania	Oceniane interwencje	Metodyka	Skrócona charakterystyka badań włączonych	Główne wnioski
Van Geel 2014 [103]	Leczenie ogólnoustrojowe łuszczycy u dzieci i młodzieży	Leki biologiczne (ADA, ETA , INF, UST), antybiotyki (THI, AMO, ERY, RIF), retinoidy (ACI, ETR), CYCLO, COL, MTX, FAE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, studium przypadków, badania retrospektywne, badania przeprowadzone metodą otwartej próby, opublikowane w języku angielskim, niemieckim lub holenderskim Przeszukane bazy (limit czasowy): Pubmed, EMBASE, The Cochrane Controlled Clinical Trial Register (I 2007 – III 2014) Analiza danych: ilościowa	Populacja docelowa: Dzieci (<18 r.ż.) z łuszczycą; Liczba badań włączonych: 52 (16 badań z okresu 2007-2014 oraz 36 badań z poprzedniej analizy z okresu 1980-2008) Liczba pacjentów: 362	ETA wykazuje dużą skuteczność w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci, natomiast nie ma wystarczających danych dotyczących jego długoterminowego bezpieczeństwa. Nie można wyciągnąć wniosku, co do skuteczności terapii ADA z powodu zbyt małej liczby badanych pacjentów.
Jager 2010 [104]	Leczenie ogólnoustrojowe łuszczycy u dzieci i młodzieży	Leki biologiczne, antybiotyki (THI, AMO, ERY, RIF), retinoidy (ACI, ETR), CYCLO, COL, MTX, FAE	Metodyka badań włączonych do przeglądu: wszystkie dostępne dowody naukowe bez względu na metodykę Przeszukane bazy (limit czasowy): Pubmed, EMBASE, The Cochrane Controlled Clinical Trial Register (I 1980 – IX 2008) Analiza danych: jakościowa	Populacja docelowa: Dzieci (<18 r.ż.) z łuszczycą; Liczba badań włączonych: 64 badania, w tym 7 dotyczących ETA	ETA stanowi efektywną terapię w leczeniu dzieci z łuszczycą plackowatą. Głównymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie stosowania ETA u dzieci są infekcje.

ACI – acytretyna, AMO – amoksycylina, COL – kolchicina, CYCLO – cyklosporyna, ERY – erytromycyna, FAE – kwas fumarowy, INF – infliksymab, RIF – rifampin, THI – tiamfenikol, UST – ustekinumab.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Adalimumab jest interwencją o potwierdzonej, wysokiej skuteczności w leczeniu pacjentów pediatrycznych z łuszczycą plackowatą, u których uprzednio stosowano inne terapie przeciwłuszczycowe, w tym również opcje leczenia ogólnego. W odnalezionym badaniu RCT adalimumab w porównaniu z MTX zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania PASI75 oraz PASI100 oraz prowadził do poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza PedsQL. ADA i MTX posiadają porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia, a także poszczególnych zdarzeń, w tym działań niepożądanych specjalnego zainteresowania, takich jak: ryzyko gruźlicy, zakażenia wirusem opryszczki, wystąpienia nowotworu oraz zaburzeń hematologicznych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych ADA należą infekcje i zakażenia, w tym zapalenie nosogardzieli, a także ból głowy.

Wyniki odnalezionego badania wskazują, iż ADA jest opcją skuteczną w przywracaniu poprawy klinicznej utraconej na skutek odstawienia uprzedniej terapii systemowej, zarówno z wykorzystaniem ADA, jak i MTX. Zastosowanie ADA pozwala na uzyskanie odpowiedzi PASI75 u 79% lub 75% pacjentów, którzy utracili kontrolę choroby po przerwaniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem odpowiednio ADA lub MTX. Ponadto, dostępne dane wskazują, iż długookresowe podawanie ADA pozwala na podtrzymanie kontroli choroby, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Jakościowe porównanie pośrednie na podstawie danych surowych zebranych po 12–16 tygodniach leczenia wskazuje, iż prawdopodobieństwo redukcji objawów choroby wyrażonej uzyskaniem odpowiedzi PASI75 oraz PASI90 u osób otrzymujących ADA jest wyższe niż w przypadku naturalnego przebiegu choroby (grupa placebo) i porównywalne z ramieniem ETA. Ponadto, w grupie ADA zaobserwowano numerycznie wyższy niż w przypadku naturalnego przebiegu choroby oraz terapii ETA odsetek osób z odpowiedzią PGA 0/1 oraz numerycznie większą poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariuszy CDLQI oraz PedsQL. Porównawcza analiza bezpieczeństwa wykazała, iż w pierwszych miesiącach terapii zarówno ADA, jak i ETA nie zwiększają ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim nasileniu. Obie interwencje charakteryzują się ponadto porównywalnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych ogółem, infekcji ogółem, reakcji w miejscu podania oraz wystąpienia bólu głowy, przy czym ryzyko tych zdarzeń w każdej z grup było numerycznie wyższe niż w przypadku naturalnego przebiegu choroby (placebo). Z kolei ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych było ponad 3-krotnie wyższe w grupie ETA oraz 2-krotnie wyższe w przypadku naturalnego przebiegu choroby niż u osób leczonych ADA, przy czym wyniki te obarczone są znaczną niepewnością, wynikającą z niewielkiej liczebności prób badanych.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie komunikatów publikowanych przez URPL, EMA, FDA, MHRA wskazuje, że stosowanie inhibitorów TNF (ADA, ETA) w populacji pediatrycznej może być potencjalnie związane z wystąpieniem infekcji i zakażeń. W opinii wszystkich agencji należy również

zwrócić uwagę na potencjalny związek leczenia biologicznego ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów, przy czym w odnalezionym badaniu ADA nie powodował wystąpienia zmian nowotworowych u pacjentów pediatrycznych.

13. OGRANICZENIA

1. Wyniki porównawczej analizy skuteczności oparto głównie na danych z badań klinicznych o relatywnie krótkim okresie obserwacji (od 12 do 16 tygodni).
2. Włączone badania charakteryzowały się heterogenicznością w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjentów, a także porównywały oceniane interwencje względem różnych komparatorów (ADA vs MTX, ETA vs PLC, oraz UST vs PLC), co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.
3. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ADA z ETA lub z naturalnym przebiegiem choroby oraz brak badań pozwalających na porównanie ADA z ETA względem tego samego komparatora analiza porównawcza oparta została o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą jakościową bez dostosowania, które może być obarczone błędem systematycznym.
4. Wnioskowanie oparto na pojedynczych badaniach, o stosunkowo niewielkiej wielkości próby. Badania dotyczące ADA oraz ETA miały wprawdzie odpowiednią moc statystyczną (moc testu: $\geq 90\%$), aby wykazać różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: odsetek pacjentów osiągających PASI75, przy czym w przypadku II-rzędowych punktów końcowych siła badań mogła być jednak zbyt niska, aby wskazać na istnienie faktycznych różnic. Z kolei badanie porównujące UST względem PLC było niewielką liczebnie próbą, w której nie przedstawiono informacji odnośnie mocy statystycznej.
5. Długookresowa skuteczność oceniana była jedynie w badaniach stanowiących kontynuację badań RCT. Ze względu na znaczne różnice metodologiczne dane z tych prac nie pozwalają na porównanie interwencji. Ponadto, żadne z badań dla ADA nie pozwoliło na ocenę efektywności interwencji w 2-letnim horyzoncie czasowym.
6. Kryteria włączenia do badań dla ADA i ETA nie były spójne z kryteriami założonymi w niniejszej analizie, przy czym w badaniach średnie wartości dla parametrów charakteryzujące stopień nasilenia choroby (PASI, BSA i CDLQI) wskazują, iż większość chorych spełniała kryteria populacji docelowej w niniejszej analizie. Tym samym uznano włączenie badań do analizy klinicznej za uprawnione.
7. Badanie dotyczące ADA przedstawione zostało jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, rejestrów badań klinicznych oraz raportów EMA, przy czym dane te uznano za kompletne i wiarygodne, a przez to wystarczające do przeprowadzenia niniejszej analizy klinicznej.

14. DYSKUSJA

Niniejsza analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa ADA w porównaniu z ETA lub z naturalnym przebiegiem choroby u pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowaną łuszczycą o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia, spełniających łącznie następujące kryteria: ██████████, którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny lub fototerapii lub PUVA, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny wykonany zgodnie z minimalnymi wymogami dla analiz oceny technologii medycznych określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. [63] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne – dotyczące tematyki leczenia chorób skóry.

W analizie klinicznej poszukiwano badań o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności, czyli randomizowanych prób klinicznych, porównujących oceniane leki biologiczne względem siebie, z placebo lub z innym aktywnym komparatorem. Zidentyfikowano 2 badania RCT, pozwalające na bezpośrednie porównanie ADA względem MTX (Papp 2015) oraz ETA względem PLC (Paller 2008) oraz jedną pracę oceniającą placebo względem UST (CADMUS). Nie odnaleziono natomiast badań porównujących w sposób bezpośredni ADA względem ETA lub naturalnego przebiegu choroby. Wszystkie prace stanowiły badania wieloetapowe o złożonej strukturze, przy czym analiza skuteczności, w tym również porównanie pośrednie pomiędzy lekami, zostały przeprowadzone głównie w oparciu pierwsze etapy badań stanowiące badania RCT w schemacie grup równoległych. Z kolei dane z badań dotyczące skuteczności w dłuższych okresach obserwacji, będących kontynuacją odnalezionych badań RCT, nie mogły zostać wykorzystane w ramach analizy porównawczej ze względu na znaczne różnice protokołów badań klinicznych w późniejszych fazach eksperymentów, w tym zmiany w przyjmowanej terapii, ponowne randomizacje po zakończeniu pierwszej fazy badania, itp.

We wszystkich pracach ocenianą populację stanowili pacjenci pediatryczni z łuszczycą plackowatą, przy czym badania różniły się znacząco odnośnie kryteriów rekrutacji chorych. Do badania Papp 2015 kwalifikowano pacjentów z zaawansowanymi wskaźnikami objawów choroby (PGA \geq 4 lub BSA $>$ 20% lub PASI $>$ 20 lub PASI $>$ 10 i CDLQI $>$ 10), zaś do badań Paller 2008 oraz CADMUS chorych, u których wskaźniki nasilenia choroby przyjmowały wartości: PASI \geq 12 i PGA \geq 3 i BSA \geq 10%. Pomimo, iż kryteria włączenia przyjęte w odnalezionych pracach nie były w pełni zgodne z definicją populacji docelowej, badania zostały włączone do niniejszej analizy, gdyż stanowiły jedyne dostępne dowody o wysokiej wiarygodności dla interwencji oraz komparatorów, a średnie wartości dla parametrów charakteryzujących stopień nasilenia choroby u chorych zakwalifikowanych do w/w badań (PASI, BSA i CDLQI) wskazują, iż większość pacjentów spełniała kryteria populacji docelowej w niniejszej analizie.

Wyniki badania randomizowanego potwierdzają, iż wdrożenie ADA u pacjentów pediatrycznych z zaawansowaną postacią łuszczycy plackowatej w ciągu 16 tygodni u większości (58%) badanych przyczynia się do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy objawów choroby wyrażonej uzyskaniem PASI75 oraz istotnej statystycznie poprawy jakości życia chorych. [105] Grupą referencyjną dla ADA w odnalezionym badaniu był MTX będący opcją terapii tradycyjnej w przedmiotowym wskazaniu. Wyniki porównania wskazują, iż leczenie biologiczne z wykorzystaniem ADA posiada wyższą efektywność kliniczną od MTX w odniesieniu zarówno do redukcji objawów choroby, jak i poprawy jakości życia pacjentów pediatrycznych przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa obu interwencji.

Populacja badania Papp 2015 była spójna z populacją docelową niniejszej analizy w odniesieniu do historii wcześniejszego leczenia i składała się z pacjentów, u których uprzednio stosowano terapie przeciwłuszczycowe, w tym leczenie miejscowe, fototerapię lub ogólną terapię tradycyjną. Tym samym uzyskane wyniki wskazują, iż ADA stanowi interwencję skuteczną u pacjentów z nawrotem objawów lub po nieskuteczności wcześniejszego leczenia. Ponadto, w dalszych fazach badania wykazano, iż ADA z dużym prawdopodobieństwem pozwala na odzyskanie kontroli choroby u pacjentów leczonych wcześniej ADA lub MTX, u których doszło do zaostrzenia objawów na skutek zakończenia terapii. Z kolei wstępne wyniki obserwacji fazy kontynuacji wskazują, iż długookresowe podawanie ADA pozwala na podtrzymanie kontroli objawów choroby oraz utrzymanie poprawy jakości życia uzyskanej w pierwszych kilku miesiącach leczenia.

Ze względu na brak badań RCT, pozwalających na porównanie ilościowe ADA względem ETA oraz względem naturalnego przebiegu choroby, zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośrednio, względem wspólnego komparatora, w ramach niniejszej analizy, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą jakościową w oparciu o tabelaryczne i graficzne zestawienie wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach. Porównanie surowych danych zebranych po 12-16 tygodniach leczenia wskazuje, iż ADA oraz ETA z porównywalnym prawdopodobieństwem prowadzą do redukcji objawów choroby wyrażonej uzyskaniem odpowiedzi PASI75 oraz PASI90. Z kolei w grupie ADA zaobserwowano numerycznie wyższy odsetek osób z odpowiedzią PGA 0/1 oraz numerycznie lepszą poprawę jakości życia mierzonej wg kwestionariuszy CDLQI oraz PedsQL, przy czym ograniczoność dostępnych dowodów nie pozwala na wnioskowanie odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

ADA w porównaniu z grupą PLC, odzwierciedlającą naturalny przebieg choroby w populacji docelowej, charakteryzuje się znacznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi PASI75 (58% vs 12%), PASI90 (29% vs 7%) oraz PGA 0/1 (61% vs 11%), jak również posiada numerycznie silniejszy wpływ na poprawę jakości życia.

Brak badań dostarczających dowodów naukowych dla skuteczności ADA w terapii długookresowej, powyżej 1 roku stosowania, stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Należy jednak podkreślić, iż wyniki pochodzące z fazy kontynuacji (faza D) badania Papp 2015, w ramach której pacjenci otrzymywali ADA przez 52 tyg. wskazują na stabilizację efektu terapeutycznego w długim okresie czasu, niezależnie od wcześniejszego leczenia przyjmowanego w ramach fazy fandomizaowanej.

Dlatego też nagła redukcja efektywności terapii po pierwszym roku jej przyjmowania jest mało prawdopodobna, co potwierdzają wyniki długookresowych obserwacji w populacji osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wskazujące, iż uzyskana w trakcie pierwszego roku leczenia odpowiedź PASI75, PASI90 oraz PASI100 w znacznym stopniu utrzymywała się w ciągu dwóch kolejnych lat leczenia. [106]

Ocena profilu bezpieczeństwa aktywnych interwencji wskazuje, że zarówno ADA, jak i ETA cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Żaden z tych leków, w 12–16 tygodniowym horyzoncie czasowym, nie powoduje wystąpienia ciężkich działań niepożądanych czy zgonu, zaś ryzyko rozwoju infekcji ogółem, czy reakcji w miejscu podania jest zbliżone. W grupie ETA obserwowano natomiast ponad 3-krotnie wyższe ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych niż u pacjentów otrzymujących ADA. Przedstawione wyniki porównania należy jednak interpretować z należytą ostrożnością, gdyż obarczone są one ograniczeniami wynikającymi z pośredniego charakteru wnioskowania, przez co cechują się niższą wiarygodnością od rezultatów otrzymanych w badaniach typu *head-to-head*. Z kolei pacjenci monitorowani w ramach grup placebo, odzwierciedlających naturalny przebieg choroby, w porównaniu z aktywnymi terapiami numerycznie rzadziej raportowali większość ocenianych zdarzeń za wyjątkiem infekcji górnych dróg oddechowych, których najniższe surowe prawdopodobieństwo wystąpienia stwierdzono w grupie ADA. Należy jednak podkreślić, iż wyniki analizy porównawczej dla bezpieczeństwa obarczone są znaczną niepewnością wynikającą z niewielkiej liczebności prób badanych

Analiza bezpieczeństwa wykazała ponadto, iż długotrwałe przyjmowanie ADA przez pacjentów pediatrycznych z łuszczycą nie zwiększa ryzyka ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Dodatkowo, ewentualna reterapia z wykorzystaniem adalimumabu nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i większość ponownie leczonych pacjentów szybko odzyskuje kontrolę nad objawami choroby. W analizie długoterminowego bezpieczeństwa oprócz badań RCT, uwzględniono również inne źródła informacji medycznej, w tym informacje opublikowane przez URPL, EMA, FDA i MHRA. Pozwoliło to na poszerzoną ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii. Na podstawie tych źródeł stwierdzono, że profil bezpieczeństwa adalimumabu jest akceptowalny, a wśród najczęściej występujących zdarzeń wymienia się reakcje w miejscu wkłucia i infekcje inne niż ciężkie. Częstość występowania nowotworów utrzymuje się przy tym na stałym, niskim poziomie.

Adalimumab w przedmiotowym wskazaniu został zarejestrowany przez EMA w lutym br., dlatego nie odnaleziono badań pozwalających na określenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w leczeniu łuszczycy plackowatej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nieliczne doniesienia wskazują jednak, iż ADA jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów pediatrycznych dotkniętych ciężką postacią łuszczycy, u których standardowe leczenie (w tym ETA) nie przynosi oczekiwanych korzyści. [103, 107] Ze względu na fakt, że obecnie terapia lekami biologicznymi prowadzona jest w Polsce wyłącznie w warunkach szpitalnych i jest ściśle kontrolowana przez lekarza,

zakłada się, iż skuteczność leczenia w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej będzie zbliżona do tej uzyskanej w ramach odnalezionego badania klinicznego.

Podsumowując, ADA jest interwencją o udowodnionej skuteczności u pacjentów pediatrycznych z ciężką łuszczycą plackowatą, wykazuje co najmniej porównywalny do ETA wpływ na redukcję objawów choroby i poprawę jakości życia, nie różniąc się przy tym profilem bezpieczeństwa. Wprowadzenie do programu lekowego adalimumabu w terapii łuszczycy w populacji dziecięcej pozwoli pacjentom z nietolerancją/przeciwwskazaniami do terapii etanerceptem na dostęp do alternatywnej technologii o udowodnionej skuteczności, a także umożliwi lekarzom realny wybór terapii, który zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej powinien opierać się na ocenie zmian skórnych, wywiadzie dotyczącym wcześniejszego leczenia, a także obecności chorób współistniejących, z uwzględnieniem preferencji pacjenta.

15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 32.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 5.3 i 19.1
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 4
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 6 i 19.1
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 5.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 11
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 5.2 i 19.2
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 5.2 i 19.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 7.3
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 6
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 19.1
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 6.1
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 19.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 7
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 10
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d

16. BIBLIOGRAFIA

- Feldman R.S. (2014) Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. dostęp: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis> (13.1.2015).
- Jastrzębska-Więsek M, Wasik A, Grabień M, Partyka A. (2013) Łuszczycyca zwyczajna – etiologia i farmakoterapia. *Farm Pol* 69(5):311–322.
- Michalak I., Kaszuba A. Łuszczycyca i choroby kręgu łuszczycy *Dermatologia Poradnik lekarza praktyka* 2012.
- Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A. (2014) Wytyczne PTD. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol* (101):455–472.
- Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MDF. (2009) Psoriasis in childhood and adolescence. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 84(1):09–20.
- Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10 L 40.0)”. AOTMiT dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_uszczycyca_plackowata_2015.03.13.pdf (24.3.2015).
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, Kämpfe S, Radtke MA, Gerdau-Heitmann C, Schick Tanz C, Schäfer I. (2013) Drug supply for children with psoriasis in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 11(8):751–755.
- Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. (2014) Childhood psoriasis—an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol* 31(1):8–13.
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. (2010) Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br. J. Dermatol.* 162(3):633–636.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. (2005) Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 141(12):1537–1541.
- Parisi R. (2013) Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* dostęp: <http://www.nature.com/jid/journal/v133/n2/full/jid2012339a.html>.
- (2013) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków: 1. Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko - strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, 2. Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50mg, kod EAN 5909990712755, 3. Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938, 4. Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko strzykawce, 50 mg, kod EAN 59099 90618255 w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”. AOTMiT dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/102/AWA/102_AWA_OT_4351_23_ENBREL_2013.01.18.pdf.
- Cantarutti A, Donà D, Visentin F, Borgia E, Scamarcia A, Cantarutti L, Peruzzi E, Egan CG, Villa M, Giaquinto C, Pedianet. (2015) Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatr Dermatol*.
- Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. (2010) Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 62(6):979–987.
- Gupta R i in. (2014) Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Current Dermatology Reports* (3):61–78.
- Romańska-Gocka K. (2009) Farmakoterapia łuszczycy. *Farmacja Polska* 65(9.):
- Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. (2014) Łuszczycyca jako choroba autoimmunologiczna. *Przegląd Dermatologiczny* (101):278–287.
- Łuczowska M. (2005) Łuszczycyca. *Przewodnik Lekarza* (7):38–49.
- Bartosińska J., Chodorowska G., Krasowska D., Juszkiewicz-Borowiec M. (2008) Przydatność kapilaroskopii do oceny zmian nacyniowych o charakterze angiogenezy w łuszczycy. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 25(6):276–282.
- Silverberg NB. (2009) Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag* 5:849–856.
- Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. (2014) Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther* 5:25–34.
- Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W. (2012) Wytyczne PTD. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna, łuszczycyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* (99):83–96.

23. Mrowietz U i in. (2011) Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research* 303:1–10.
24. National Clinical Guideline Centre. (2012) Wytyczne NICE. Psoriasis: The assessment and management of psoriasis. NICE guidelines [CG153]. NICE dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf>.
25. Stähle M, Atakan N, Boehncke W-H, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, Hoeger P, Joly P, Katsambas A, Kragballe K, Lambert J, Ortonne J-P, Prinz JC, Puig L, Seyger M, i in. (2010) Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(10):812–818.
26. Feldman R.S., Krueger G.G. (2005) Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of Rheumatic Diseases* 64(Suppl II):65–68.
27. Ramsay B, Lawrence C.M. (1991) Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* (124):565–570.
28. Puzenat E i in. (2010) What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systemic review of the literature. *JEADV* 24:10–16.
29. CDLQI Information and Instructions. dostęp: <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/childrens-dermatology-life-quality-index-cdlqi/cdlqi-information-and-instructions/>.
30. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, Finlay AY. (2013) Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. *Br. J. Dermatol.* 169(4):734–759.
31. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. (2009) Wytyczne CDA. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. dostęp: <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf>.
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adalimumab. EMA dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Etanercept. EMA dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
34. Höger PDPH, Hamm H. (2015) Psoriasis vulgaris bei Kindern und Jugendlichen. *Hautarzt* 66(4):267–276.
35. Neneman A., Adamski Z. (2009) Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Forum Medycyny Rodzinnej* 3(6):447–453.
36. National Psoriasis Foundation. (2012) Psoriasis and Children Issue Brief. dostęp: <https://www.psoriasis.org/document.doc?id=348>.
37. Placek W. (2010) O godne życie z łuszczycą. Bydgoszcz dostęp: <http://stowarzyszenie.luszczycyca.org.pl/files/Materialy%20Konferencyjne.pdf>.
38. Colombo D, Perego R. *Psoriasis - Types, Causes and medication. Chapter 7 - Quality of Life in Psoriasis.* 2013.
39. Menter A., Gottlieb A., Feldman R.S., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B., Lebwohl M., Koo J.Y.M., Elmets C.A., Korman N.J., Beutner K.R., Bhushan R. (2008) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 58(8):26–50.
40. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. (2009) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 60(4):643–659.
41. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. (2009) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 61(3):451–485.
42. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. (2010) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 62(1):114–135.
43. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. (2011) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 65(1):137–174.

44. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CEM, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD, (Chair of Guideline Group). (2009) Wytuczne BAD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br. J. Dermatol.* 161(5):987–1019.
45. (2014) Wytuczne DSDV. Summary of the Dutch S3-Guidelines on the treatment of psoriasis 2011. dostęp: <https://escholarship.org/uc/item/93n3j5s9>.
46. Sticherling M, Augustin M, Boehncke W-H, Christophers E, Domm S, Gollnick H, Reich K, Mrowietz U. (2011) Therapy of psoriasis in childhood and adolescence - a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 9(10):815–823.
47. (2014) Psoriasis Evidence Update November 2014. NICE dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/cg153-psoriasis-evidence-update2>.
48. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustínduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrándiz C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Esteban JL, i in. (2013) Wytuczne SADV. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 104(8):694–709.
49. (2014) Wytuczne NHS. Guidelines for the management of patients with Psoriasis. dostęp: <http://www.southwarkdermatology.co.uk/website/X20213/files/Guidelines%20for%20the%20management%20of%20patients%20with%20psoriasis%20Final%20Approved%20Doc%20%28October%202014%29.pdf>.
50. Minister Zdrowia. (2015) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-maja-2015-r>.
51. (2013) Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)”. AOTM dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/102/REK/RP_10_2013_Enbrel.pdf.
52. (2015) SMC Advice No. 1068/15. Adalimumab for paediatric use. NHS Scotland dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_Abbreviated_FINAL_June_2015_for_website.pdf.
53. (2009) SMC Advice No. 570/09. Etanercept for paediatric use. NHS Scotland dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept_Enbrel_Paediatric_Abbreviated_FINAL_August_2009.doc_for_website.pdf.
54. (2012) SMC Advice No. 781/12. Etanercept for paediatric use (product update). NHS Scotland dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/etanercept_Enbrel_Chronic_Plaque_Psoriasis_ABB_FINAL_April_2012_for_website.pdf.
55. HAS. (2009) Rekomendacja HAS w sprawie finansowanie preparatu Enbrel. dostęp: http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/enbrel_ct_6353.pdf.
56. (2012) HAS Transparency Committee Opinion: Enbrel (update). HAS dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/enbrel_11042012_avis_ct12025.pdf.
57. (2009) PBAC Outcomes - Positive Recommendations: Etanercept. PBAC dostęp: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations.
58. (2009) HAS Transparency Committee Opinion: Enbrel. dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/enbrel_ct_6353.pdf.
59. (2012) PBAC Outcomes - Positive recommendation: Etanercept (pediatric). PBAC dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/etanercept.pdf>.
60. Schmitt J, Wozel G. (2005) The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology (Basel)* 210(3):194–199.
61. Committee For Medicinal Products For Human Use. (2004) Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. EMA dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
62. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytuczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
63. Minister Zdrowia. (2012) 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. dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.

64. URPL. (2012) Charakterystyka produktu leczniczego - Methotrexate-Ebewe (metotreksat w postaci tabletek). dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/14_MethotrexatEbewe_tabl.pdf.
65. (2015) Humira. Summay of opinion EMA/CHMP/82703/2015 (post authorisation). dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000481/WC500183286.pdf.
66. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17(1):1–12.
67. Freeman MF, Tukey JW. (1950) Transformations Related to the Angular and the Square Root. *Ann. Math. Statist.* 21(4):607–611.
68. Miller JJ. (1978) The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation. *The American Statistician* 32(4):138.
69. GRADEpro. dostęp: <http://tech.cochrane.org/gradepro>.
70. Papp K, Thaci D, Marcoux D, Weibel L. Efficacy and Safety of Adalimumab versus Methotrexate Treatment in Pediatric Patients with Severe Chronic Plaque Psoriasis: Results from the 16-Week Randomized, Double-Blind Period of a Phase 3 Study. Abstract #2970552. *23rd World Congress of Dermatology (WCD 2015)*; czerwiec 2015; Vancouver, Canada. .
71. Philipp S, Ghislain PD, Landells I, Unnebrink K. Efficacy and Safety of Adalimumab versus Methotrexate Treatment in Pediatric Patients with Severe Chronic Plaque Psoriasis: Results from the Treatment Withdrawl and Double-Blind Retreatment Periods of a Phase 3 Study. Abstract #2970612. *23rd World Congress of Dermatology (WCD 2015)*; czerwiec 2015; Vancouver, Canada. .
72. Williams DA. (2014) A Double Blind Study in Pediatric Subjects With Chronic Plaque Psoriasis, Studying Adalimumab vs. Methotrexate (NCT01251614). dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01251614?term=NCT01251614&rank=1>.
73. (2015) Extension of indication variation assessment report EMA/ CHMP/177541/2015 (Humira). EMA dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500186769.pdf.
74. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, Hebert AA, Eichenfield LF, Patel V, Creamer K, Jahreis A. (2008) Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N.Engl.J.Med.* 358(1533-4406 (Electronic)):241–251.
75. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A, Globe D, Patel V, Orlow SJ. (2011) Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J.Am.Acad.Dermatol.* 64(1097-6787 (Electronic)):64–70.
76. Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G. (2010) Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):769–774.
77. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, Creamer K, Kricorian G. (2010) Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):762–768.
78. Paller A, Pariser D, Siegfried E, Kricorian G. (2010) Safety and efficacy of etanercept treatment in children and adolescents with plaque psoriasis: 96-week results of open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 62(3):AB11.
79. (2008) Enbrel-H-C-262-II-94 : EPAR - Assessment Report (Enbrel). EMA dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500027362.pdf.
80. A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Adolescent Patients With Psoriasis (CADMUS). dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01090427?term=01090427&rank=1§=X4301256#othr> (8.3.2016).
81. Landells I, Marano C, Hsu M-C, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, Hoeger PH, Menter A, Paller AS, Taieb A, Philipp S, Szapary P, Randazzo B. (2015) Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73(4):594–603.
82. AOTM. (2009) AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
83. (2008) Komunikat bezpieczeństwa- Adalimumab. URPL dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/200807_humira.pdf.
84. Spencer Green G. (2004) Humira (adalimumab). Important drug warning. Abbott Laboratories dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166914.pdf>.
85. FDA. (2004) Humira (adalimumab). Patient Information. dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125057_0016lbl.pdf.

86. Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi) August 2009. FDA dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm>.
87. (2014) Humira (adalimumab) Prescribing Information. FDA dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125057s366lbl.pdf (27.2.2015).
88. EMA. (2008) Adalimumab - Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - January 2008. dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm106686.htm>.
89. MHRA. (2014) MHRA Drug safety Risk of tuberculosis - screen all patients before starting treatment and monitor them closely. dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors>.
90. (2009) Pediatric Postmarketing Adverse Event Review (Adalimumab). FDA dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM191899.pdf>.
91. (2009) Pediatric Focused Safety Review:adalimumab (Humira®)Pediatric Advisory Committee Meeting December 8, 2009. FDA dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM193197.pdf> (10.6.2015).
92. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych. dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/> (27.2.2015).
93. EMA. (2014) Enbrel Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf.
94. EMA. (2013) Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 16-19 September 2013. dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150639.pdf.
95. FDA. (2000) Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter Oct 2000. dostęp: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176071.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=etanercept&utm_content=6.
96. FDA. (2000) Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter May 2000. dostęp: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176073.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=etanercept&utm_content=7.
97. (2008) Important drug warning. SUBJECT: Tuberculosis and Infections with Enbrel® (etanercept). dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm126563.pdf>.
98. FDA. (2008) Medication Guide Enbrel (etanercept). dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088590.pdf>.
99. FDA. (2009) Enbrel (etanercept) Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – November 2009. dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194135.htm>.
100. FDA. (2012) Enbrel (Etanercept) Injection. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research. dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5507lbl.pdf.
101. FDA. (2012) Enbrel (etanercept). Prescribing information. dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm334668.htm>.
102. Kettl DL. Etanercept Treatment of Pediatric Plaque Psoriasis. FDA dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM220975.pdf>.
103. van Geel MJ, Mul K, de Jager MEA, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. (2015) Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(3):425–437.
104. De Jager MEA, De Jong EMGJ, Van De Kerkhof PCM, Seyger MMB. (2010) Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review 185. *Journal of the American Academy of Dermatology* 62(6):1013–1030.
105. Feldman SR, Krueger GG. (2005) Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 64(suppl_2):ii65–ii68.
106. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. (2012) Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66(2):241–251.

107. Bellodi Schmidt F, Shah KN. (2015) Biologic response modifiers and pediatric psoriasis. *Pediatr Dermatol* 32(3):303–320.
108. Bard S, Torchia D, Schachner LA. (2010) Managing pediatric patients with psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 11 Suppl 1:15–17.
109. Beikert FC, Augustin M, Radtke MA. (2012) [Etanercept in juvenile psoriasis]. *Hautarzt* 63(1432-1173 (Electronic)):406–410.
110. Gottlieb AB. (2004) Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 17(5):401–408.
111. Landells I, Paller AS, Pariser D, Kricorian G, Foehl J, Molta C, Freundlich B. (2010) Efficacy and safety of etanercept in children and adolescents aged > or = 8 years with severe plaque psoriasis. *Eur.J.Dermatol.* 20(1167-1122 (Print)):323–328.
112. Levy ML, Jahreis A, Paller AS, Walker S, Molta C, Freundlich B. (2005) Etanercept in children and adolescents with psoriasis. Abstract P08. 119. The 14th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, London, UK. 12-15th October 2005. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 19:251.
113. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Dunn M, Tsuji W. (2006) Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 33(4):712–721.
114. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou C-F. (2010) Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 37(6):1221–1227.
115. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. (2010) Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 63(3):448–456.
116. Paller A, Siegfried E, Langley R, Gottlieb A. (2007) A 12-week phase 3 study of efficacy and safety of etanercept therapy in children and adolescents with moderate to severe plaque psoriasis Abstract P2783. American Academy of Dermatology 65th Annual Meeting February 2-6, 2007. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56:AB195.
117. Paller AS, Eichenfield LF, Langley RG, Leonardi CL, Siegfried EC, Creamer K, Kricorian G. (2010) Subgroup analyses of etanercept in pediatric patients with psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):e38–e41.
118. Papp K, Thacnuli D, Landells I, Unnebrink K, Williams DA. (2013) Study design and baseline characteristics from a phase 3, randomized, double-blind study of adalimumab versus methotrexate treatment in pediatric patients with chronic plaque psoriasis 40. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 27((Papp K.) Probit Medical Research, University of Western Ontario, Waterloo, Canada;(Thacnuli D.) Johann Wolfgang Goethe University, Department of Dermatology, Frankfurt, Germany;(Landells I.) Nexus Clinical Research, Memorial University of Newfoundland, St John's, Canada;(Unnebrink K.) AbbVie Deutschland GmbH and Co KG, Ludwigshafen, Germany;(Williams D.A.) AbbVie Inc, North Chicago, United States):27–28.
119. Papp K, Thaci D, Landells I, Unnebrink K, Amer F. (2014) Baseline characteristics in pediatric patients with chronic plaque psoriasis from a phase 3, randomized, double-blind study of adalimumab versus methotrexate treatment 6. *JDDG J.German Soc.Dermatol.* 12((Papp K.) Probit Medical Research, University of Western Ontario, Waterloo, Canada;(Thaci D.) Johann Wolfgang Goethe University, Dermatology, Frankfurt, Germany;(Landells I.) Nexus Clinical Research and Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canada;(Unnebrink K.) AbbVie Deutschland GmbH and Co KG, Ludwigshafen, Germany;(Amer F.) AbbVie Inc., North Chicago, United States):37–38.
120. Papp K, Williams D, Thaci D, Landells I, Unnebrink K. (2014) Study design and baseline characteristics from a phase 3, randomized, double-blind study of adalimumab versus methotrexate treatment in pediatric patients with chronic plaque psoriasis 7. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5):AB190.
121. Siegfried E, Levy M, Jahreis A, Paller A. (2006) Etanercept in children and adolescents with psoriasis. Abstract P2880. American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology* 54:AB218.
122. Van De Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigh G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. (2008) Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized controlled trial with open-label extension 246. *British journal of dermatology* 159(5):1177–1185.
123. Young MS, Horn EJ, Cather JC. (2011) The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 7(1):9–13.
124. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Eichenfield LF. (2015) Safety and efficacy of ustekinumab in adolescent patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results through 1 year of the phase 3 CADMUS trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 72(5, Supplement 1):AB202.
125. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, Rosenthal D, de Waard-van der Spek FB, Molin L, Axelsen M. (1997) Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 36(2 Pt 1):203–208.

126. Saggese G, Federico G, Battini R. (1993) Topical application of 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children. *Eur J Pediatr* 152(5):389–392.
127. Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. (1981) A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int. J. Dermatol.* 20(9):609–613.

17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO	14
Tabela 2.	Rozpowszechnienie łuszczycy w populacji dziecięcej [7–11, 13, 14]	17
Tabela 3.	Interpretacja wyniku skali CDLQI [29]	21
Tabela 4.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci	25
Tabela 5.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia łuszczycy preparatami biologicznymi	28
Tabela 6.	Rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy w populacji pediatrycznej	31
Tabela 7.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności	58
Tabela 8.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do PASI	59
Tabela 9.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do objawów choroby	59
Tabela 10.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do jakości życia	60
Tabela 11.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do bezpieczeństwa	60
Tabela 12.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA vs MTX w odniesieniu do AE występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu oraz AE specjalnego zainteresowania	61
Tabela 13.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do PASI	62
Tabela 14.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do objawów choroby	62
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do jakości życia	63
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do bezpieczeństwa	63
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do AE z podziałem na zdarzenia	64
Tabela 18.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania PASI75/90 oraz PGA 0/1 w populacji pacjentów pediatrycznych	65
Tabela 19.	Podsumowanie wyników badań oceniających ADA i ETA w populacji pediatrycznej w odniesieniu do jakości życia	66
Tabela 20.	Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia wybranych działań niepożądanych w populacji pacjentów pediatrycznych	67
Tabela 21.	Odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie w fazie odstawienia (faza B terapii)	71
Tabela 22.	Mediana czasu do utraty kontroli nad chorobą w fazie odstawienia (faza B terapii)	71
Tabela 23.	Skuteczność ADA w fazie reterapii (faza C badania) w odniesieniu do kontroli objawów choroby	72
Tabela 24.	Profil bezpieczeństwa ADA w fazie reterapii (faza C badania)	73
Tabela 25.	Profil bezpieczeństwa długoterminowej terapii ADA	74
Tabela 26.	Skuteczność ETA w fazie II badania w odniesieniu do kontroli objawów choroby	75
Tabela 27.	Skuteczność ETA w fazie III badania (faza odstawienia-reterapii) w odniesieniu do kontroli objawów choroby	76
Tabela 28.	Skuteczność reterapii ETA w odniesieniu do kontroli objawów choroby	76
Tabela 29.	Skuteczność ETA w fazie IV badania w odniesieniu do kontroli objawów choroby	76
Tabela 30.	Profil bezpieczeństwa długoterminowej terapii ETA na podstawie badania Paller 2008	77
Tabela 31.	Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych (w tym ADA i ETA) w terapii łuszczycy w populacji dziecięcej	83
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne	91
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed) dla aktywnych technologii (ADA, ETA)	102
Tabela 34.	Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library dla aktywnych technologii (ADA, ETA)	103
Tabela 35.	Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE dla aktywnych technologii (ADA, ETA)	104

Tabela 36.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	105
Tabela 37.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed) dla naturalnego przebiegu choroby.....	105
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE dla naturalnego przebiegu choroby	106
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library dla naturalnego przebiegu choroby.....	107
Tabela 40.	Badania w toku dla adalimumabu i etanerceptu w populacji pediatrycznej według rekordów Clinical Trials Search Portal (WHO) oraz ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health)	115
Tabela 41.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	117
Tabela 42.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	117
Tabela 43.	Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa użycia PLC u pacjentów pediatrycznych.....	117
Tabela 44.	Szczegółowe wyniki metaanalizy dla analizy odpowiedzi na leczenie w ramieniu PLC	120
Tabela 45.	Szczegółowe wyniki metaanalizy dla analizy jakości życia w ramieniu PLC	120
Tabela 46.	Szczegółowe wyniki metaanalizy dla analizy bezpieczeństwa w ramieniu PLC.....	121

18. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat PRISMA przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla aktywnych technologii.....	48
Rysunek 1. Schemat PRISMA przeszukiwania źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby (placebo)	49
Rysunek 3. Schemat badania klinicznego dla ADA w populacji pediatrycznej	51
Rysunek 4. Schemat badania klinicznego dla porównania ETA z PLC w populacji pediatrycznej	54
Rysunek 5. Schemat badania klinicznego dla porównania UST z PLC w populacji pediatrycznej	57
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI75 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	65
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI90 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	65
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo uzyskania PGA 0/1 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	66
Rysunek 9. Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza CDLQI w populacji pediatrycznej.....	66
Rysunek 10. Średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza PedsQL w populacji pediatrycznej.....	67
Rysunek 11. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	68
Rysunek 12. Ryzyko wystąpienia infekcji ogółem wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	68
Rysunek 13. Ryzyko wystąpienia nieżytu żołądka i jelit wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	69
Rysunek 14. Ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	69
Rysunek 15. Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	69
Rysunek 16. Ryzyko wystąpienia bólu głowy wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	69
Rysunek 17. Ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli wśród pacjentów pediatrycznych leczonych ADA, ETA lub PLC	70
Rysunek 18. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi PASI75 oraz PGA 0/1 w ramach fazy oceny długoterminowej efektywności klinicznej ADA (Faza D) w zależności od wcześniejszego leczenia ogólnego (źródło [73]).....	72

19. ANEKS

19.1. Strategia wyszukiwania

19.1.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla aktywnych komparatorów

Tabela 33.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed) dla aktywnych technologii (ADA, ETA)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"psoriasis"[mesh]	30 805
2.	psoriasis	37 773
3.	psoriatic	12 564
4.	psoria*	39 808
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	39 808
6.	pediatric OR paediatric	555 064
7.	child*	2 155 048
8.	juvenile	66 761
9.	adolescent*	1 687 596
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3 185 852
11.	#5 AND #10	6 596
12.	"adalimumab"[Substance Name]	2 829
13.	adalimumab	4 384
14.	humira	4 400
15.	"D2E7 antibody"	4 384
16.	LU200134	4 384
17.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4 400
18.	"etanercept"[substance name]	0
19.	"TNFR-Fc fusion protein"[substance name]	4 267
20.	etanercept	5 994
21.	enbrel	4 342
22.	"TNR 001"	2
23.	"TNT receptor fusion protein"	4 279
24.	"TNTR-Fc"	4 279
25.	"TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1
26.	"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1
27.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	6 027

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
28.	#17 OR #27	8 557
29.	#11 AND #28	304
30.	(((((((((((((((((((((("randomized controlled trial"[PT])) OR (((("randomized controlled trial") OR random*) OR RCT)) OR (((((singl*) OR doubl*) OR treb*) OR tripl*)) AND ((blind*) OR mask*))) OR (single blind)) OR (double blind)) OR (triple blind)) OR (placebo)) OR (placebo-controlled)) OR (blinding)) OR (((cross*over) OR crossover)) AND ((trial) OR study))) OR (controlled clinical trial)) OR (((random*) AND controlled) AND study*)) OR (((random*) AND controlled) AND trial*)) OR (((random) OR randomly)) AND ((allocation) OR allocate*)))))))))	1 182 394
31.	#29 AND #30	66
Data przeszukania: 29.04.2015		

Tabela 34.
Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library dla aktywnych technologii (ADA, ETA)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	1 893
2.	psoriasis	3 621
3.	psoriatic	924
4.	psoria*	3 929
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3 929
6.	pediatric OR paediatric	28 021
7.	child*	98 239
8.	juvenile	1 617
9.	adolescent*	96 254
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	166 507
11.	#5 AND #10	642
12.	adalimumab	779
13.	humira	49
14.	"D2E7 antibody"	0
15.	LU200134	0
16.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	779
17.	etanercept	930
18.	"TNFR-Fc fusion protein"	7
19.	enbrel	58
20.	"TNR-001"	1
21.	"TNT receptor fusion protein"	0
22.	"TNTR-Fc"	0
23.	"TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1
24.	"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein"	1
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	936

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
26.	#16 OR #25	1 443
27.	#11 AND #26	53
28.	#11 AND #26 in Trials	25
Data przeszukania: 29.04.2015		

Tabela 35.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE dla aktywnych technologii (ADA, ETA)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	'psoriasis'/exp AND [embase]/lim	49 120
2.	Psoriasis AND [embase]/lim	48 241
3.	Psoriatic AND [embase]/lim	20 407
4.	psoria* AND [embase]/lim	56 304
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	57 150
6.	pediatric OR paediatric AND [embase]/lim	599 558
7.	child* AND [embase]/lim	1 738 117
8.	juvenile AND [embase]/lim	76 058
9.	adolescent* AND [embase]/lim	748 784
10.	#6 OR #7 OR #8 or #9	2 206 310
11.	#5 AND #10	6 460
12.	'adalimumab'/exp AND [embase]/lim	17 072
13.	'adalimumab' AND [embase]/lim	17 257
14.	'humira'/exp [embase]/lim	17 072
15.	'humira' AND [embase]/lim	2 328
16.	'd2e7 antibody' AND [embase]/lim	0
17.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	17 271
18.	'etanercept'/exp AND [embase]/lim	20 637
19.	'etanercept' AND [embase]/lim	20 856
20.	'tnfr-fc fusion protein' AND [embase]/lim	37
21.	'enbrel'/exp AND [embase]/lim	20 637
22.	'enbrel' AND [embase]/lim	2 965
23.	'tnr-001'/exp AND [embase]/lim	20 637
24.	'tnr-001' AND [embase]/lim	5
25.	'TNT receptor fusion protein' AND [embase]/lim	0
26.	'TNF receptor type II-IgG fusion protein' AND [embase]/lim	2
27.	'recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein' AND [embase]/lim	2
28.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	20 878
29.	#17 OR #28	28 502

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
30.	#11 AND #29	1 208
31.	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 507 840
32.	#30 AND #31	349
Data przeszukania: 29.04.2015		

Tabela 36.

Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	(psoriasis AND (adalimumab OR etanercept)) Studies with results: 60
AbbVie http://www.abbvie.com/research-innovation/clinical-trials-data-and-information-sharing/csr-synopses/adalimumab.html	adalimumab AND psoriasis: 13
Pfizer http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results	etanercept: 27
Towarzystwa dermatologiczne/konferencje	
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne	brak możliwości wyszukiwania
European Academy of Dermatology and Venereology	adalimumab: 1 etanercept: 4
American Academy of Dermatology	adalimumab: 12 etanercept: 8
3rd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012: "Psoriasis – a global health challenge"	adalimumab: 8 etanercept: 13
Opracowania wtórne	
CRD	(psoriasis AND (etanercept OR adalimumab)) IN DARE, HTA: 34
Data przeszukania: 04.05.2015	

19.1.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby

Tabela 37.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed) dla naturalnego przebiegu choroby

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"psoriasis"[mesh]	31 974
2.	psoriasis	39 792
3.	psoriatic	13 378
4.	psoria*	41 963
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	41 963

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
6.	pediatric OR paediatric	602 993
7.	child*	2 253 597
8.	juvenile	69 724
9.	adolescent*	1 754 242
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3 329 688
11.	#5 AND #10	6 904
12.	placebo	188 321
13.	placebos[Mesh]	32 963
14.	natural history	61 129
15.	BSC	2 536
16.	best supportive care	2 516
17.	best standard care	4 907
18.	standard care	90 557
19.	"no treatment"	23 074
20.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	360 469
21.	#11 AND #20	244
22.	(((((randomized controlled trial[PT]) OR (randomized controlled trial) OR random* OR RCT)) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND ((blind* OR mask*)) OR (single blind)) OR (double blind)) OR (triple blind)) OR (placebo) OR (placebo-controlled)) OR (blinding)) OR (((cross*over) OR crossover) AND ((trial OR study)) OR (controlled clinical trial)) OR (((random*) AND controlled) AND study*)) OR (((random*) AND controlled) AND trial*)) OR (((random) OR randomly)) AND ((allocation) OR allocate*))))))	1 256 179
23.	#21 AND #22	204
Data przeszukania: 08.03.2016		

Tabela 38.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE dla naturalnego przebiegu choroby

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	'psoriasis'/exp AND [embase]/lim	52 584
2.	Psoriasis AND [embase]/lim	51 677
3.	Psoriatic AND [embase]/lim	22 107
4.	psoria* AND [embase]/lim	60 452
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	61 325
6.	pediatric OR paediatric AND [embase]/lim	648 289
7.	child* AND [embase]/lim	1 849 175
8.	juvenile AND [embase]/lim	81 381
9.	adolescent* AND [embase]/lim	793 357
10.	#6 OR #7 OR #8 or #9	2 345 248
11.	#5 AND #10	6 948

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
12.	placebo AND [embase]/lim	340 411
13.	'placebos' AND [embase]/lim	1 960
14.	'placebos'/exp AND [embase]/lim	273 782
15.	'natural history' AND [embase]/lim	51 581
16.	Bsc AND [embase]/lim	9 022
17.	'best supportive care' AND [embase]/lim	2 811
18.	'best standard care' AND [embase]/lim	30
19.	'standard care' AND [embase]/lim	6 930
20.	'no treatment' AND [embase]/lim	26 500
21.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	430 829
22.	#11 AND #21	443
23.	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 629 286
24.	#22 AND #23	417
Data przeszukania: 08.03.2016		

Tabela 39.
Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library dla naturalnego przebiegu choroby

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2 071
2.	psoriasis	4 057
3.	psoriatic	1 106
4.	psoria*	4 445
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 445
6.	pediatric OR paediatric	30 900
7.	child*	107 010
8.	juvenile	1 864
9.	adolescent*	105 205
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	181 304
11.	#5 AND #10	697
12.	placebo	177 606
13.	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	22 822
14.	natural history	3 498
15.	BSC	419
16.	best supportive care	1 444
17.	best standard care	4 892

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
18.	standard care	28 482
19.	"no treatment"	9 627
20.	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	212 634
21.	#11 and #20	272
22.	#11 and #20 in Trials	153
Data przeszukania: 08.03.2016		

19.2. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Papp 2015	
Randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe badanie porównujące terapię ADA z MTX w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u pacjentów pediatrycznych w wieku 4–17 r.ż.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 4 i < 18 r.ż.; Waga ≥ 13 kg; Klinicznie zdiagnozowana łuszczycza ≥ 6 mies. w tym stabilna łuszczycza plackowata ≥ 2 mies. przed rozpoczęciem badania; Niepowodzenie terapii miejscowej; Wskazania do leczenia ogólnoustrojowego; Spełnianie ≥ 1 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • PGA ≥ 4, • BSA $> 20\%$, • zmiany łuszczycowe o dużej grubości przy BSA $> 10\%$, • PASI > 20, • PASI > 10 z ≥ 1 z następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ czynne ŁZS nieodpowiadające na terapię NSAIDs, ○ klinicznie istotne zmiany w obrębie twarzy, ○ klinicznie istotne zmiany w obrębie narządów płciowych, dłoni i/lub stóp, ○ CDLQI > 10; Pacjenci (< 12 r.ż. mieszkający w rejonie geograficznym, w którym możliwa jest helioterapia lub pacjenci ≥ 12 r.ż.) po niepowodzeniu, nietolerancji, przeciwwskazaniach lub niekwalifikujący się do helioterapii. 	<ol style="list-style-type: none"> Wcześniejsza terapia biologiczna (inna niż ETA); Terapia ETA w ciągu 4 tyg. przed badaniem; Przyjmowanie MTX w trakcie ostatniego roku lub brak odpowiedzi, nietolerancja na uprzednią terapię MTX; Przeciwwskazania do MTX podczas badania; Łuszczycza grudkowa, krostkowa (ogólna lub miejscowa), erytrodermiczna lub wywołana/o pogarszającym się stanie na skutek leków; Zakażenia wymagające dożylnego leczenia przeciwwskazającego w przebiegu 30 dni przed badaniem lub wymagające podania doustnych leków przeciwwskazających w trakcie 14 dni przed badaniem; Uprzednia terapia lekami miejscowymi, w tym kortykosteroidami, analogami wit. D, retinoidami w ciągu 7 dni przed wizytą <i>baseline</i>; Uprzednia terapia UVB, nadmierna ekspozycja na słońce, korzystanie z solarium w ciągu 7 dni przed wizytą <i>baseline</i>; Uprzednia terapia PUVA, niebiologicznymi lekami ogólnoustrojowymi lub innymi lekami ogólnoustrojowymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy w ciągu 14 dni przed wizytą <i>baseline</i>.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI75 w 16 tyg., ocena PGA 0/1 AEs

Pozostałe PK: PASI90/100, ocena CDLQI, zmiana wyn ku PedsQL, czas do nawrotu choroby, AEs, SAEs, AE specjalnego zainteresowania, zgon

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ADA 0,8 mg/kg	ADA 0,4 mg/kg	MTX
Liczba pacjentów	38	39	37
Wiek w latach, zakres	7–18	5–18	7–18
Płeć (M/K) [%]	45/55	54/46	70/30

Papp 2015				
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia	5			
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	bd	bd	bd	
PASI, średnia (SD)	18,9 (10,03)	16,9 (5,76)	19,2 (10,02)	
CDLQI, średnia (SD)	10,9 (6,61)	11,6 (7,92)	11,4 (5,58)	
ŁZS (% pts.)	bd	bd	bd	
Wcześniejsze leczenie (%)	ogólne (w tym ETA)	45	36	27
	fototerapia	45	59	51
	miejscowe	100	100	100
Interwencja i komparator				
Schemat badania	0,8 mg/kg EOW	0,4 mg/kg EOW	MTX	
Interwencje	Faza A: 0,8 mg/kg s.c. tydz.0, a następnie EOW od 1. tyg. Faza B: Brak leczenia Faza C: 0,8 mg/kg s.c. Faza D: 0,8 mg/kg s.c. lub brak leczenia	Faza A: 0,4 mg/kg s.c. tydz.0, a następnie EOW od 1. tyg. Faza B: Brak leczenia Faza C: 0,4 mg/kg s.c. Faza D: 0,4 mg/kg s.c. lub brak leczenia	Faza A: 0,1 – 0,4 mg/kg OW Faza B: Brak leczenia Faza C: ADA 0,8 mg/kg s.c. tydz.0, a następnie EOW od 1. tyg. Faza D: 0,8 mg/kg s.c. lub brak leczenia	
Kointerwencje	Bd			
Okres leczenia	Faza A: 16 tyg. Faza B: do 36 tyg Faza C: 16 tyg. Faza D: do 52 tyg			
Okres obserwacji	Faza A: Skuteczność: 16 tyg. Bezpieczeństwo: 16 tyg. Faza B: do 36 tyg Faza C: 16 tyg. Faza D: do 52 tyg			
Uwagi	Faza odstawienia (etap B) została przeprowadzona u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI75 przy jednoczesnym PGA 0/1 w 16 tyg. badania. Reterapia (faza C) została przeprowadzona wśród pacjentów, u których zaobserwowano utratę kontroli nad schorzeniem w trakcie trwania fazy odstawienia. Pacjenci, którzy w fazie A byli przydzieleni do grupy przyjmującej MTX w fazie reterapii kontynuowali leczenie ADA w dawce 0,8 mg/kg. Do terapii długoterminowej ADA (faza D) zostali zakwalifikowani pacjenci ze wszystkich wcześniejszych etapów badania Papp 2015.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A			
Metoda randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją (terapia ETA)			
Zaślepienie	podwójne, maskowanie			
Utrata z badania n (%)	8 (21)	13 (33)	3 (8)	
		Faza A: 1 (1) Faza B: 1 (1) Faza C: 4(4) Faza D: 18 (16)		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority (ADA 0,8 mg/kg vs MTX)			

Papp 2015	
Metoda analizy wyników	ITT
Ukrycie kodu randomizacji	bd
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada, kraje Unii Europejskiej, Chile, Meksyk, Szwajcaria i Turcja)
Sponsor badania	AbbVie

Charakterystyka populacji dotyczy I okresu badania (16 tyg.)

Paller 2008 [74]	
Randomizowane badanie III fazy zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ETA w leczeniu objawów łuszczycy plackowatej (umiarkowanej-ciężkiej) u pacjentów w wieku 4–17 r.ż.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

1. Wiek 4 –18 r.ż.
2. Stabilna, umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata (PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 , $\geq 10\%$ BSA zajętej chorobą) trwająca ≥ 6 mies.;
3. Wcześniejsza lub obecna terapia ogólnoustrojowa (metotreksat, cyklosporyna, retinoidy) lub fototerapia, a także, łuszczycy uznana w opinii badacza jako słabo kontrolowana leczeniem miejscowym.

1. Cięża lub karmienie piersią;
2. Łuszczycy grudkowa, krostkowa lub erytrodemia łuszczycowa;
3. Inne choroby skóry, mogące zakłócać wyniki badania;
4. Wcześniejsza terapia czynnikami anty-TNF;
5. Ważne, współistniejące choroby;
6. Leczenie psoralenem i PUVA, ultrafioletem A, ultrafioletem B, łuszczycowymi lekami ogólnoustrojowymi, doustnymi, miejscowymi lub pozajelitowymi kortykosteroidami, miejscową wit. A lub analogami wit. D, antraliną lub inhibitorem kalcyneuryny w ramach 14 dniowego okresu wymywania;
7. Leczenie biologiczne w przeciągu 30 dniowego okresu wymywania poprzedzającego badanie;

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: PASI75 w 12 tyg.

II-rzędowe PK: PASI50/90, ocena PGA (0-1), ocena CDLQI w 12 tyg.

Pozostałe PK ocena CDLQI w tyg. 2, 4, 8 i 16 oraz co 4 tygodnie aż do zakończenia badania, procentowa poprawa PASI, AEs, SAEs, AE specjalnego zainteresowania, wyn ki badań laboratoryjnych, zgon

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA	PLC
Liczba pacjentów	106	105
Wiek w latach, mediana (zakres)	14,0 (4,0-17,0)	13,0 (4,0-17,0)
Płeć (M/K) [%]	52/48	50/50
Okres trwania łuszczycy (lata), mediana (zakres)	6,8 (0,3-17,9)	5,8 (0,3-15,8)
%BSA zajętej przez chorobę, mediana (zakres)	21,0 (10,0-90,0)	20,0 (10,0-95,0)
PASI	Mediana (zakres): 16,7 (12,0-51,6) Średnia (SD): 18,5 (6,7)	Mediana (zakres): 16,4 (12,0-56,7) Średnia (SD): 18,6 (6,8)
CDLQI, średnia (SD)	8,9 (6,0)	10,0 (6,4)
ŁZS (% pts.)	5	13
Wcześniejsze leczenie ogólne lub fototerapia (%)	55	59
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ETA 0,8 mg/kg mc OW ^a	PLC

Paller 2008 [74]		
Interwencje	I etap DBT: ETA 0,8 mg/kg mc s.c. OW II etap OLT: ETA 0,8 mg/kg mc s.c. OW	I etap DBT: PLC OW II etap OLT: ETA 0,8 mg/kg mc s.c. OW
	Powtórna randomizacja	
	III etap DBWR: ETA 0,8 mg/kg mc s.c. OW	III etap DBWR: PLC OW
	IV etap: ETA 0,8 mg/kg mc s.c. OW	
Kointerwencje	Kortykosteroidy miejscowe o niskiej do średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.	
Okres leczenia	I etap DBT: 12 tyg. II etap OLT: 24 tyg. III etap DBWR: 12 tyg. IV etap: do 96 tyg.	
Okres obserwacji	48 tyg.	
Uwagi	Podczas okresu DBT pacjenci, u których w lub po 4 tyg. wynik PASI wzrósł powyżej 50% w stosunku do wartości początkowej i o min. 4 pkt. podczas 1 wizyty lub których PASI wzrosło powyżej 25% i o 4 pkt. podczas 2 kolejnych wizyt, mieli możliwość przejścia do grupy <i>escape</i> , w której otrzymywali ETA metodą otwartej próby. Pacjenci, którzy nie osiągnęli PASI75 w 36 tyg. lub PASI50 w 24 tygodniu mogli przerwać terapię lub dodatkowo stosować miejscową terapię standardową (kortykosteroidy miejscowe o małej do średniej mocy).	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Metoda randomizacji	Z zastosowaniem IVRS w stosunku 1:1	
Zaślepienie	Podwójne, identycznie oznakowane strzykawki	
Utrata z badania n (%)	I etap DBT: 1 (1) II etap OLT: 6 (6) III etap DBWR: 1 (1)	I etap BDT: 2 (2) II etap OLT: 7 (7) III etap DBWR: 0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	<p style="text-align: center;">Skuteczność: I etap DBT: analiza ITT uwzględniająca wszystkich zrandomizowanych pacjentów II etap OLT: analiza mITT uwzględniająca wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do etapu OLT III etap DBWR: analiza mITT uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku</p> <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo: Analiza mITT uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku</p>	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone i Kanada)	
Sponsor badania	Amgen, Wyeth Pharmaceuticals	
Charakterystyka populacji dotyczy I okresu badania (12 tyg.) DBT – podwójnie zaślepiiony okres leczenia (ang. <i>double-blind treatment</i>), OLT – okres leczenia przeprowadzony metodą otwartej próby (ang. <i>open-label treatment</i>), DBWR – podwójnie zaślepiiony okres wycofania i powtórnego leczenia (ang. <i>double-blind withdrawal-retreatment</i>) a) Maksymalna dawka przyjmowanego ETA nie mogła przekazać 50 mg.		
CADMUS (Landells 2015) [80, 81]		
Randomizowane badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu u pacjentów w wieku 12–17 lat z łuszczycą plackowatą (umiarkowaną do ciężkiej).		

CADMUS (Landells 2015) [80, 81]				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Zdiagnozowana łuszczycza plackowata z/bez łuszczycowego zapalenia stawów (≥6 miesięcy) o umiarkowanym lub zaawansowanym stanie (np. wyjściowe PASI ≥12, PGA ≥3 i BSA ≥10%) 2. Wiek 12–17 lat 3. Kandydaci do fototerapii lub leczenia systemowego 4. Choroba źle kontrolowana leczeniem miejscowym		1. Zmiany łuszczycowe inne niż plackowate 2. Leczeni jakimkolwiek preparatem ukierunkowanym molekularnie na zahamowanie IL-12 lub IL-23 (w tym m.in. ustekinumab lub briakinumab) 3. Leczeni konwencjonalną terapią systemową lub fototerapią w okresie ostatnich 4 tygodni 4. Leczeni terapią biologiczną w okresie ostatnich 3 miesięcy		
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: PGA 0 lub 1 II-rzędowe PK: PASI 75, PASI 90, PASI 50, zmiana CDLQI, PedsQL, PGA 0 lub ≤2 Pozostałe PK: AE				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	UST- SD	UST-HSD	PLC	
Liczba pacjentów	36	37	37	
Wiek w latach, średnia (SD)	14,8 (1,7)	15,1 (1,7)	15,6 (1,5)	
Płeć (M/K) [%]	44,4 / 55,6	48,6 / 51,4	54,1 / 45,9	
Okres trwania łuszczycy (lata), średnia (SD)	5,6 (3,8)	5,9 (4,0)	6,2 (5,0)	
%BSA zajętej przez chorobę, średnia (SD)	31,9 (23,2)	33,6 (21,4)	27,4 (16,4)	
PASI, średnia (SD)	21,7 (10,4)	21,0 (8,5)	20,8 (8,0)	
CDLQI, średnia (SD)	10,3 (6,6) ^a	9,4 (6,5) ^b	9,1 (6,4) ^c	
ŁZS (% pts.)	bd	bd	bd	
Wcześniej sze leczenie (%)	ogólne (w tym biologiczne)	Konwencjonalna terapia systemowa: 47,2 MTX: 16,7 Leczenie biologiczne: 8,3	Konwencjonalna terapia systemowa: 37,8 MTX: 21,6 Leczenie biologiczne: 10,8	Konwencjonalna terapia systemowa: 43,2 MTX: 21,6 Leczenie biologiczne: 13,5
	fototerapia	UVB: 36,1 PUVA: 11,1	UVB: 40,5 PUVA: 8,1	UVB: 29,7 PUVA: 0
	miejscowe	91,7	83,8	91,9
Interwencja i komparator				
Schemat badania	UST- SD	UST - HSD	PLC→ UST-SD / UST-HSD	
Interwencje	UST 0,75 mg/kg mc (pacjenci ważący ≤60 kg) lub stała dawka 45 mg dla pacjentów ważących >60 do ≤100 kg lub stała dawka 90 mg dla pacjentów ważących >100 kg I etap : iniekcje w 0, 4 tyg. II etap: iniekcje w 16, 28 i 40 tyg.	UST 0,375 mg/kg mc dla pacjentów ważących ≤60 kg; 22,5 mg dla pacjentów ważących >60 do ≤100 kg lub 45 mg dla pacjentów ważących >100 kg I etap: iniekcje w 0, 4 tyg. II etap: iniekcje w 16, 28 i 40 tyg.	I etap: PLC ; Iniekcje w 0, 4 tyg. II etap: pacjenci leczeni PLC zostają przydzieleni losowo do grup UST-SD lub UST-HSD; Iniekcje w 12, 16, 28 i 40 tygodniu	
Kointerwencje	Od 8 tygodnia leczenia pacjenci ze wzrostem PASI ≥50% od wartości wyjściowych mogli rozpocząć leczenie kortykosteroidami miejscowymi o mocy umiarkowanej do dużej (leczenie trwało do 12 tygodnia, po tym czasie pacjenci kończyli udział w badaniu (<i>early escape</i>))			
Okres leczenia	<u>I etap: 4 tyg. (2 iniekcje)</u> II etap : 28 tyg. (3-4 iniekcje)			
Okres obserwacji	<u>I etap: 12 tyg.</u>			

CADMUS (Landells 2015) [80, 81]			
II etap: 48 tyg.			
Uwagi –			
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		IIA	
Metoda randomizacji		Randomizacja dynamiczna z użyciem metody <i>biased-coin</i>	
Zaslepienie		TAK (brak opisu metody zaslepienia)	
Utrata z badania n (%)		Ogółem: 6% ^d Brak skuteczności terapii: 2 (6) <u>Etap I: 0</u>	Ogółem: 14% ^d Zgon:1 (3) Brak skuteczności:3 (8) Działania niepożądane:1 (3) <u>Etap I: 0</u>
		Ogółem: 5% ^d Działania niepożądane: 2 (5) <u>Etap I: 0</u>	
Testowana hipoteza wyjściowa		<i>superiority</i>	
Metoda analizy wyników		ITT	
Ukrycie kodu randomizacji		Prawidłowe	
Ocena w skali Jadad		4/5	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Kanada i Europa)	
Sponsor badania		Janssen Research & Development	

SD- standardowa dawka; HSD- połowa standardowej dawki (*half standard dose*)

b) Dane dla 32 pts;

c) Dane dla 36 pts;

d) Dane dla 33 pts;

e) Dane dostępne dla 40 tyg. badania.

19.3. Badania pierwotne niezakwalifikowane do dalszej analizy

19.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla aktywnych komparatorów

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Bard 2010 [108]	Typ publikacji	Opracowanie poglądowe
2.	Beikert 2012 [109]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
3.	Gottlieb 2004 [110]	Typ publikacji	Opracowanie poglądowe
4.	Landells 2010 [111]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Paller 2008 (subpopulacja pacjentów ≥8 r.ż.)
5.	Levy 2005 [112]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Paller 2008 (brak nowych wyników)
6.	Mease 2006 [113]	Populacja	Analiza pacjentów ≥18 r.ż z łuszczycowym zapaleniem stawów
7.	Mease 2010 [114]	Populacja	Analiza pacjentów ≥18 r.ż z łuszczycowym zapaleniem stawów
8.	Menter 2010 [115]	Populacja	Analiza pacjentów ≥18 r.ż
9.	Paller 2007 [116]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Paller 2008 (brak nowych wyników)
10.	Paller 2010 [117]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Paller 2008 (analiza w warstwach)

11.	Papp 2013a [118]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Papp 2014 (brak nowych wyn ków)
12.	Papp 2013b [119]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Papp 2014 (brak nowych wyn ków)
13.	Papp 2014 [120]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Papp 2014 (brak nowych wyn ków)
14.	Siegfried 2006 [121]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Paller 2008 (brak nowych wyników)
15.	Van de Kerkhof 2008 [122]	Populacja	Analiza pacjentów ≥ 18 r.ż
16.	Young 2011 [123]	Populacja	Analiza pacjentów ≥ 18 r.ż

19.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla naturalnego przebiegu choroby

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
17.	Landells 2015 [124]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Landells 2015 (brak nowych danych)
18.	Oranje 1997 [125]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
19.	Saggese 1993 [126]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
20.	Sudilovsky 1981 [127]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych

19.4. Badania w toku

Tabela 40.

Badania w toku dla adalimumabu i etanerceptu w populacji pediatrycznej według rekordów Clinical Trials Search Portal (WHO) oraz ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health)

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
ADALIMUMAB						
A Double Blind Study in Pediatric Subjects With Chronic Plaque Psoriasis, Studying Adalimumab vs. Methotrexate (NCT01251614)	Interwencyjne wieloetapowe	W toku (faza D)	Dzieci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	114	ADA vs MTX	Rozpoczęcie: grudzień 2010 (AbbVie)
ETANERCEPT						
Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Etanercept for the Treatment of Pediatric Psoriasis PURPOSE (NCT01100034)	Obserwacyjne	W toku (4 etap)	Dzieci z łuszczycą plackowatą	100	ETA	Rozpoczęcie: kwiecień 2010 Zakończenie: październik 2018 (Pfizer)
An Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of Etanercept in Pediatric Subjects With Plaque Psoriasis (NCT00141921)	Interwencyjne (OL)	W toku	Dzieci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	182	ETA	Rozpoczęcie: sierpień 2005 Zakończenie: grudzień 2019 (Amgen)
Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Enbrel In Pediatric Patients With Psoriasis (NCT01432249)	Obserwacyjne	Wycofane	Dzieci z łuszczycą	bd	ETA	Rozpoczęcie: marzec 2013 Zakończenie: wrzesień 2013 (Pfizer)

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis (NCT02471144)	Interwencyjne (RCT)	W toku	Dzieci z ciężką łuszczycą plackowatą	160	SEC vs ETA vs PLC	Rozpoczęcie: lipiec 2015 Zakończenie: październik 2022

19.5. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 41.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		p-value ^a
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 42.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		p-value ^a
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

19.6. Szczegółowe dane dla ramienia PLC z badania CADMUS

Tabela 43.
Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa użycia PLC u pacjentów pediatrycznych

Punkt końcowy	n/N (%)
AE występujące u ≥1 pacjenta	
AE ogółem	21/37 (56,8)
SAE ogółem	0/37 (0)
AE prowadzące do utraty z badania	0/37 (0)
Zgon	0/37 (0)
AE z podziałem na zdarzenia	
<u>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</u>	
Monocytoza	0/37 (0)
Powiększenie węzłów chłonnych	2/37 (5,4)
Świąd oka	0/37 (0)
Zapalenie powiek	0/37 (0)
Zapalenie spojówek	0/37 (0)
<u>Zaburzenia przewodu pokarmowego</u>	
Dyskomfort w jamie brzusznej	0/37 (0)
Ból brzucha	0/37 (0)
Ból nadbrzusza	0/37 (0)

Punkt końcowy	n/N (%)
Ból podbrzusza	0/37 (0)
Próchnica	0/37 (0)
Biegunka	0/37 (0)
Zatrucie pokarmowe	0/37 (0)
Choroba refluksowa przełyku (GERD)	0/37 (0)
Obrzęk warg	0/37 (0)
Nudności	0/37 (0)
Odynofagia (ból przy przełykaniu)	0/37 (0)
Złogi nazębne	0/37 (0)
Zatrzymane zęby	1/37 (2,7)
<u>Zaburzenia ogólne</u>	
Zmęczenie	2/37 (5,4)
Obrzęk obwodowy	1/37 (2,7)
Gorączka	0/37 (0)
<u>Infekcje i zakażenia</u>	
Infekcje ogółem	14/37 (37,8)
Katar bakteryjny	0/37 (0)
Grzybica ciała	0/37 (0)
Zapalenie oskrzeli	1/37 (2,7)
Nieżyt żołądka i jelit	1/37 (2,7)
Zapalenie dziąseł	0/37 (0)
Opryszczka	0/37 (0)
Półpasiec	0/37 (0)
Grypa	0/37 (0)
Zapalenie krtani	0/37 (0)
Zapalenie nosogardzieli	10/37 (27,0)
Ustna opryszczka	0/37 (0)
Zapalenie ucha zewnętrznego	1/37 (2,7)
Zapalenie gardła	0/37 (0)
Paciorkowcowe zapalenie gardła	0/37 (0)
Nieżyt nosa	0/37 (0)
Ropień okołozębowy	0/37 (0)
Zapalenie miazgi zęba	0/37 (0)
Toksoplazmoza	0/37 (0)
Infekcja górnych dróg oddechowych	2/37 (5,4)
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>	
Ugryzienie przez stawonogi	0/37 (0)

Punkt końcowy	n/N (%)
Urazy stawów	0/37 (0)
Naciągnięcie mięśni	0/37 (0)
Urazy skóry	0/37 (0)
Oparzenie słoneczne	0/37 (0)
Oparzenie ciepłe	0/37 (0)
<u>Wyniki badań laboratoryjnych</u>	
Obniżony poziom hematokrytu	0/37 (0)
Obniżony poziom hemoglobiny	0/37 (0)
Wyczuwalne węzły chłonne	0/37 (0)
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Ból stawów	0/37 (0)
Ból pleców	0/37 (0)
Ból mięśniowo-szkieletowy	0/37 (0)
Łuszczycowa artropatia	1/37 (2,7)
Zapalenie ścięgna	0/37 (0)
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>	
Brodawczak skóry	0/37 (0)
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Drgawki	0/37 (0)
Ból głowy	2/37 (5,4)
Migrena	1/37 (2,7)
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Depresja	0/37 (0)
Bezsenna	0/37 (0)
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>	
Bolesne miesiączkowanie	0/37 (0)
Ginekomastia (przerost sutka)	0/37 (0)
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Kaszel	0/37 (0)
Duszność wysiłkowa	0/37 (0)
Krwawienie z nosa	0/37 (0)
Ból gardła	0/37 (0)
Alergiczny nieżyt nosa	1/37 (2,4)
Wodnisty wyciek z nosa	0/37 (0)
Zespół kaszlu związanego z górnymi drogami oddechowymi	0/37 (0)

Punkt końcowy	n/N (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Trądzik	0/37 (0)
Rumień wielopostaciowy	0/37 (0)
Pocenie nocne	0/37 (0)
Świąd	0/37 (0)
Łuszczyca	2/37 (5,4)
Zaburzenia naczyniowe	
Hipotensja ortostatyczna	0/37 (0)
AE szczególnego zainteresowania	
Ciężkie infekcje	0/37 (0)
Nowotwory	0/37 (0)

19.7. Szczegółowe wyniki kumulacji ilościowej ramion placebo z odnalezionych badań

Tabela 44.
Szczegółowe wyniki metaanalizy dla analizy odpowiedzi na leczenie w ramieniu PLC

Badanie	PLC [n/N (%)]		
	PASI90	PASI75	PGA 1/0
Paller 2008	7/105 (7)	12/105 (11)	14/105 (13)
CADMUS	2/37 (5)	4/37 (11)	2/37 (5)
Wynik skumulowany/ Test heterogeniczności	0,07 [0,03; 0,11] (p = 0,908) I ² = 0%	0,12 [0,07; 0,17] (p = 0,997) I ² = 0%	0,11 [0,07; 0,17] (p = 0,204) I ² = 38%

Tabela 45.
Szczegółowe wyniki metaanalizy dla analizy jakości życia w ramieniu PLC

Badanie	PLC [średnia (±SD)]			
	N	CDLQI	N	PedsQL
Paller 2008	105	-3,1 (5,1)	105	3,8 (10,1)
CADMUS	37	-1,5 (3,2)	36	3,4 (10,04)
Wynik skumulowany	142	-2,7 (4,6)	141	3,7 (10,1)

Tabela 46.
Szczegółowe wyniki metaanalizy dla analizy bezpieczeństwa w ramieniu PLC

Badanie	PLC [n/N (%)]						
	AE ogółem	Infekcje ogółem	Nieżyt żołądka i jelit	Zapalenie nosogardzieli	Infekcje górnych dróg oddechowych	Reakcje w miejscu podania	Ból głowy
Paller 2008	62/105 (59)	33/105 (31)	0/105 (0)	9/105 (9)	12/105 (11)	5/105 (5)	13/105 (12)
CADMUS	21/37 (57)	14/37 (38)	1/37 (3)	10/37 (27)	2/37 (5)	bd	2/37 (5)
Wynik skumulowany/ Test heterogeniczności	0,58 [0,50; 0,66] (p = 0,800) I ² = 0%	0,33 [0,26; 0,41] (p = 0,469) I ² = 0%	0,005 [0,00; 0,03] (p = 0,118) I ² = 59%	0,16 [0,03; 0,38] (p = 0,009) I ² = 85%	0,10 [0,06; 0,16] (p = 0,331) I ² = 0%	0,05 [0,01; 0,10] n/d	0,11 [0,06; 0,16] (p = 0,262) I ² = 21%