





Analiza efektywności klinicznej  
etanerceptu (Enbrel<sup>®</sup>) w leczeniu  
łuszczycy zwykłej (plackowatej)  
u dzieci i młodzieży





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

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA .....</b>	<b>8</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>9</b>
<b>3. STRESZCZENIE .....</b>	<b>13</b>
<b>4. METODYKA .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2. Pytanie kliniczne .....</b>	<b>20</b>
<b>4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy .....</b>	<b>20</b>
<b>4.4. Metody identyfikacji badań.....</b>	<b>22</b>
<b>4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....</b>	<b>22</b>
<b>4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....</b>	<b>23</b>
<b>4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....</b>	<b>25</b>
<b>4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....</b>	<b>26</b>
<b>4.6. Ocena jakości danych .....</b>	<b>27</b>
<b>4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....</b>	<b>27</b>
<b>4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....</b>	<b>28</b>
<b>4.7. Analiza ilościowa .....</b>	<b>29</b>
<b>4.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....</b>	<b>29</b>
<b>4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....</b>	<b>29</b>
<b>4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych .....</b>	<b>30</b>
<b>5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z PLACEBO W LECZENIU DZIECI I MŁODZIEŻY Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ).....</b>	<b>31</b>
<b>5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....</b>	<b>31</b>
<b>5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....</b>	<b>33</b>
<b>5.3. Charakterystyka interwencji .....</b>	<b>36</b>
<b>5.4. Skuteczność kliniczna (12 tyg.).....</b>	<b>37</b>
<b>5.4.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI .....</b>	<b>38</b>
<b>5.4.2. Odpowiedź sPGA (<i>static Physician's Global Assessment</i>) .....</b>	<b>43</b>
<b>5.4.3. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI .....</b>	<b>44</b>
<b>5.4.3.1. Procentowa poprawa w skali CDLQI.....</b>	<b>44</b>
<b>5.4.3.2. Średnia zmiana liczby punktów w skali CDLQI po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych .....</b>	<b>46</b>
<b>5.4.4. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza PedsQL.....</b>	<b>47</b>
<b>5.4.4.1. Średnia zmiana liczby punktów w skali PedsQL po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych .....</b>	<b>48</b>
<b>5.4.5. Kwestionariusz <i>The Stein Impact on Family Scale</i> .....</b>	<b>49</b>
<b>5.4.6. Skala <i>Harter Self-Perception Profile for Children</i> .....</b>	<b>49</b>
<b>5.5. Bezpieczeństwo (12 tyg.) .....</b>	<b>50</b>
<b>5.5.1. Rezygnacje z badania .....</b>	<b>51</b>

5.5.2. Działania niepożądane .....	51
<b>6. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU W LECZENIU DZIECI I MŁODZIEŻY Z ŁUSZCZYCĄ ZWYKŁĄ (PLACKOWATĄ) .....</b>	<b>53</b>
6.1. Etap II (od 13. do 36. tyg. leczenia) .....	53
6.1.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI .....	53
6.1.2. Odpowiedź sPGA ( <i>static Physician's Global Assessment</i> ) .....	55
6.1.3. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI .....	55
6.1.4. Bezpieczeństwo .....	56
6.2. Etap III (od 37. do 48. tyg. leczenia) .....	57
6.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	57
6.2.2. Charakterystyka interwencji .....	59
6.2.3. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI .....	59
6.2.4. Odpowiedź PGA ( <i>Physician's Global Assessment</i> ) .....	61
6.2.5. Bezpieczeństwo .....	62
6.2.5.1. Rezygnacje z badania .....	62
6.2.5.2. Działania niepożądane .....	63
6.3. Dane dotyczące bezpieczeństwa (do 48 tyg.) .....	65
6.4. Faza <i>extension</i> (do 96 tyg.) .....	67
6.4.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	68
6.4.2. Charakterystyka interwencji .....	69
6.4.3. Skuteczność kliniczna (96 tyg.) .....	69
6.4.4. Bezpieczeństwo (96 tyg.) .....	70
6.4.4.1. Rezygnacja z leczenia .....	71
6.4.4.2. Poważne działania niepożądane .....	71
6.4.4.3. Działania niepożądane ogółem .....	72
6.4.4.4. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia .....	72
6.4.4.5. Wyniki badań laboratoryjnych .....	73
<b>7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>74</b>
7.1. Cel .....	74
7.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy .....	74
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Enbrel® .....	75
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA .....	80
7.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA .....	81
7.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL .....	81
.....	82
7.3. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	85
7.3.1. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych [9] .....	86
7.3.2. Bezpieczeństwo etanerceptu na podstawie opisu przypadków ( <i>case reports</i> ) .....	87

<b>8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....</b>	<b>91</b>
<b>9. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE .....</b>	<b>95</b>
<b>10. WNIOSKI.....</b>	<b>99</b>
<b>10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badanie RCT (Paller 2008) .....</b>	<b>101</b>
<b>10.2. Wnioski z dodatkowych danych dotyczących efektywności klinicznej etanerceptu .....</b>	<b>102</b>
<b>10.3. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa .....</b>	<b>104</b>
<b>11. WYNIKI PRZEGLĄDU INNYCH SYSTEMATYCZNYCH BADAŃ WTÓRNYCH ..</b>	<b>106</b>
<b>12. OGRANICZENIA .....</b>	<b>110</b>
<b>12.1. Ograniczenia wyników .....</b>	<b>112</b>
<b>13. Dyskusja .....</b>	<b>115</b>
<b>13.1. Wyszukiwanie.....</b>	<b>115</b>
<b>13.2. Wybór komparatora .....</b>	<b>115</b>
<b>13.3. Wiarygodność zewnętrzna .....</b>	<b>116</b>
<b>13.4. Wiarygodność wewnętrzna .....</b>	<b>118</b>
<b>13.5. Dyskusja z innymi przeglądaniami systematycznymi.....</b>	<b>119</b>
<b>14. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>120</b>
<b>14.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....</b>	<b>120</b>
<b>14.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....</b>	<b>121</b>
<b>14.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....</b>	<b>124</b>
<b>14.1. Opis skali Jadad .....</b>	<b>125</b>
<b>14.1.1. Ocena wiarygodności badań .....</b>	<b>125</b>
<b>14.1. Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>126</b>
<b>14.2. Ocena zaawansowania łuszczycy w skali PASI .....</b>	<b>131</b>
<b>15. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>133</b>
<b>15.1. Metodyka .....</b>	<b>133</b>
<b>15.2. Badania pierwotne włączone do analizy głównej .....</b>	<b>133</b>
<b>15.3. Wyniki innych systematycznych badań wtórnych .....</b>	<b>134</b>
<b>15.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....</b>	<b>134</b>
<b>15.5. Ograniczenia .....</b>	<b>135</b>
<b>15.6. Dyskusja .....</b>	<b>135</b>
<b>15.7. Badania wyłączone z analizy.....</b>	<b>136</b>
<b>15.7.1. Badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne) .....</b>	<b>136</b>
<b>15.7.2. Opisy przypadków (case reports, case-series).....</b>	<b>136</b>
<b>15.7.3. Wtórne (analizy post-hoc) .....</b>	<b>137</b>
<b>15.7.4. Artykuły poglądowe.....</b>	<b>137</b>
<b>15.7.5. Abstrakty .....</b>	<b>137</b>
<b>16. SPIS TABEL .....</b>	<b>138</b>

---

**17. SPIS WYKRESÓW ..... 141**

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Data zakończenia analizy: październik 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków



## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSA</b>	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i> )
<b>CCDS</b>	<i>Company Core Data Sheet</i>
<b>CDLQI</b>	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych – wersja dziecięca (ang. <i>Children’s Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>DLQI</b>	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ETA</b>	etanercept
<b>ETA-ETA</b>	pacjenci, którzy pierwotnie byli poddani procesowi randomizacji do grupy etanerceptu podawanego przez okres 12 tygodni w schemacie <i>double-blind</i> , a teraz otrzymują przez okres kolejnych 24-tyg. etanercept w schemacie <i>open-label</i>
<b>ETA<sup>SRT</sup></b>	pacjenci poddani procesowi powtórnej randomizacji do grupy etanerceptu ( <i>second randomized treatment</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HA</b>	organ regulujący ( <i>health authority</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IA</b>	Instytut Arcana
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	<i>intention-to-treat</i>
<b>i.v.</b>	dożylnie (ang. <i>intravenosus</i> )
<b>Jadad</b>	skala oceny wiarygodności badań klinicznych

<b>LOCF</b>	metoda ostatniej przeprowadzonej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i> )
<b>MACEs</b>	poważne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> )
<b>MAH</b>	podmiot odpowiedzialny (ang. <i>Marketing Authorization Holder</i> )
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>Mesh</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>m-c</b>	miesiąc
<b>MD</b>	średnia różnica ( <i>mean difference</i> )
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCI CTC</b>	<i>National Cancer Institute of Common Toxicity Criteria</i>
<b>NCCHTA</b>	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu ( <i>number needed to treat</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>PASI</b>	skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> )
<b>PASI 50</b>	poprawa stanu skóry o co najmniej 50% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
<b>PASI 75</b>	poprawa stanu skóry o co najmniej 75% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
<b>PASI 90</b>	poprawa stanu skóry o co najmniej 90% zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PedsQL</b>	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
<b>PGA</b>	ocena nasilenia łuszczycy przez lekarza (ang. <i>static Physician's Global Assessment</i> )
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania

<b>PL</b>	placebo
<b>PL<sup>SRT</sup></b>	pacjenci poddani procesowi powtórnej randomizacji do grupy placebo ( <i>second randomized treatment</i> )
<b>PL-ETA</b>	pacjenci, którzy pierwotnie byli poddani procesowi randomizacji do grupy placebo podawanego przez okres 12 tygodni w schemacie <i>double-blind</i> , a teraz otrzymują przez okres kolejnych 24-tyg. etanercept w schemacie <i>open-label</i>
<b>p.o.</b>	<i>per oral</i> (doustnie)
<b>p.p.</b>	punkty procentowe
<b>PSUR</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PsA</b>	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>psoriatic arthritis</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>pts</b>	pacjenci
<b>PUVA</b>	naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>RSI</b>	<i>Reference Safety Information</i>
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>s.c.</b>	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TB</b>	gruźlica (ang. <i>tuberculosis</i> )
<b>TEAE</b>	działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ( <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	czynnik martwicy nowotworu $\alpha$ (ang. <i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> )
<b>s.c.</b>	podskórnice ( <i>subcutaneous</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy
<b>SOC</b>	<i>System Organ Class</i>
<b>sPGA</b>	<i>Static Physician's Global Assessment</i>

<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>UV</b>	ultrafiolet
<b>vs</b>	<i>versus</i>
<b>wg</b>	według
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>ww.</b>	wyżej wymienione
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> )

### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem niniejszego przeglądu jest ocena efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w porównaniu z placebo (PL) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie. W osobnym dokumencie przedstawiono wyniki analizy efektywności klinicznej etanerceptu w populacji pacjentów powyżej 18. roku życia z ciężką łuszczycą zwykłą.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) przedstawiona została w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego przeglądu. Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Analizy zostały przeprowadzone na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona

została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 2.6.8*.

#### Analiza efektywności klinicznej etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy głównej (*Paller 2008*). Włączona próba kliniczna składała się z trzech etapów (faz leczenia): podwójnie zaślepiony I etap leczenia (12 tygodni leczenia wstępnego), w którym pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy etanerceptu (106 pacjentów) lub do grupy placebo (105 pacjentów); II etap leczenia, w którym wszyscy pacjenci (208 pacjentów) otrzymywali etanercept w schemacie *open-label* (od 13. do 36. tyg.) oraz podwójnie zaślepiony III etap leczenia (od 37. tyg. do 48 tyg.), w którym tylko pacjentów z odpowiedzią na leczenie PASI 75 uzyskaną w 36. tyg. poddano procesowi powtórnej randomizacji do grupy etanerceptu (69 pts) lub do grupy placebo (69 pts).

Schemat wieloetapowości (całkowity okres leczenia: 48 tyg.) zastosowany w badaniu *Paller 2008* wynika z samej jednostki chorobowej oraz z jej przewlekłego charakteru.

Ocenę efektywności klinicznej etanerceptu (ETA) podawanego we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu w porównaniu z placebo (PL) w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) przeprowadzono dla pierwszych 12 tygodni leczenia (etap I).

W okresie leczenia, pacjenci mogli stosować miejscowo działające glikokortykosteroidy na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy.

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych dla 12-tygodniowego okresu obserwacji można wnioskować, iż etanercept podawany raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała jest skuteczniejszy niż placebo w poprawie stanu skóry o co najmniej 50%, 75% i 90% ocenianej zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali sPGA, definiowanej brakiem znamion choroby (*clear*) lub ich obecnością w niewielkim stopniu (*almost clear*). Niska górna granica przedziałów ufności parametrów NNT ww. punktów końcowych pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Ponadto wykazano, iż bez względu na oceniany przedział wiekowy (dzieci od 4. do 11. r.ż. i młodzież od 12. do 17. r.ż.) szanse wystąpienia co najmniej 50% i 75% poprawy stanu skóry są istotnie większe u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

W grupie z etanerceptem (bez względu na grupę wiekową) odnotowano znacząco większą poprawę jakości życia w skali CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) po 12 tyg. leczenia. Otrzymany wynik wskazywał na klinicznie znaczącą poprawę jakości życia pacjentów leczonych etanerceptem. Dodatkowo, u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 odnotowano większe procentowe poprawy jakości życia w skali CDLQI (odpowiednio 64,2%, 75,1% oraz 80,3%) względem pacjentów, którzy nie uzyskali wyżej wymienionych

odpowiedzi (odpowiednio: 26,5%, 29,8% oraz 45,4%).

Etanercept jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała podobieństwo porównywanych interwencji w ocenie rezygnacji z badania ogółem, jak również rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych po 12-tygodniowym okresie leczenia. Warto zauważyć, że odsetki rezygnacji pacjentów z badania były stosunkowo niskie i nie przekraczały 2%. Dla omawianego okresu obserwacji nie przedstawiono szczegółowego profilu działań niepożądanych, a jedynie stwierdzono, iż nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny i umiarkowany charakter oraz były przemijające. Istotnym jest jednak fakt, iż dla całkowitego okresu leczenia przedstawionego w próbie klinicznej *Paller 2008* (48 tygodni) nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy oraz zdarzeń demielinizacyjnych.

Podsumowując, przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z placebo potwierdziła znamienne statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem w/w produktu leczniczego w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

## **Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu obejmowały wyniki etapu II (od 13. do 36. tyg.) oraz etapu III (od 37. do 48. tyg.) włączonego badania *Paller 2008*, jak również długoterminowe (dodatkowe 96 tygodni leczenia) dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu w oparciu o badanie *extension*, będące kontynuacją eksperymentu *Paller 2008* (*Paller 2008-extension*).

Na podstawie wyników z II etapu leczenia, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w schemacie *open-label* (brak grupy kontrolnej) można stwierdzić, że stosowanie ocenianej interwencji przez okres kolejnych 24-tygodni jest terapią wskazującą na wysoką skuteczność w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w populacji dzieci i młodzieży. Odpowiedzi na leczenie (PASI 50, PASI 75, PASI 90, sPGA) utrzymywały się na stałym poziomie w grupie, która od początku badania

Paller 2008 przyjmowała etanercept (ETA-ETA), natomiast w grupie pierwotnie otrzymującej placebo (PL-ETA), odsetki odpowiedzi na leczenie wzrosły i osiągnęły zbliżony poziom do grupy ETA-ETA. Korzyści kliniczne ze stosowania etanerceptu, jako pojedynczego leku w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej potwierdziły długoterminowe dane dotyczące oceny jakości życia według kwestionariusza CDLQI (wzrost procentowej poprawy jakości życia z 52% do 63% w grupie ETA-ETA oraz z 18% do 59% w grupie PL-ETA po 36-tyg. okresie leczenia względem wartości uzyskanych po pierwszych 12. tygodniach leczenia).

Terapia etanerceptem była w dalszym ciągu leczeniem dobrze tolerowanym zarówno przez dzieci, jak i młodzież. Dla omawianego okresu leczenia nie odnotowano zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, przypadków gruźlicy, zdarzeń demielinizacyjnych ani wystąpienia działań niepożądanych 4. stopnia toksyczności według NCI-CTC.

Do 12-tygodniowego (od 37. do 48. tyg.), podwójnie zaślepionego III etapu badania Paller 2008 (*withdrawal-retreatment period*) włączono pacjentów mających odpowiedź na leczenie PASI 75 w 36. tyg. Ww. pacjentów poddano procesowi powtórnej randomizacji do grupy ETA<sup>SRT</sup> (N = 69 pts) oraz do grupy PL<sup>SRT</sup> (N = 69). Analiza wyników omawianego etapu wykazała, że oceniana interwencja (etanercept) jest terapią bardzo skuteczną w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 w populacji pacjentów pediatrycznych. Warto podkreślić, iż spośród 29 pacjentów z grupy PL<sup>SRT</sup>, które w omawianym okresie leczenia (12 tygodni) utraciły

odpowiedź PASI 75 i przeszły do fazy *retreatment* (powtórne leczenie etanerceptem), u 10/28 pacjentów (36%, 1 pacjent – *missing data*) uzyskano ponowną odpowiedź PASI 75 (między 4. a 8. tyg.). Większość pacjentów utrzymała odpowiedź PGA 0/1 (w grupie pacjentów leczonych etanerceptem 58% pts), wskazując na utrzymującą się skuteczność etanerceptu w ocenie omawianego punktu końcowego. Profil działań niepożądanych podczas III etapu badania Paller 2008 wskazuje, iż leczenie etanerceptem jest terapią bardzo dobrze tolerowaną oraz bezpieczną w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji oraz działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania.

Na podstawie długoterminowej oceny skuteczności etanerceptu (dodatkowe 96 tyg. fazy *extension*) w oparciu o: co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry w skali PASI, ocenę w skali sPGA (*clear* lub *almost clear*) oraz procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI możemy wnioskować o wysokiej skuteczności etanerceptu w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży. Profil bezpieczeństwa oceniony na podstawie rezygnacji pacjentów z badania, wystąpienia działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, reakcji w miejscu iniekcji oraz wyników badań laboratoryjnych został określony jako dobry. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych (24,9%), zapalenie nosogardła (17,1%), paciorkowcowe zapalenie gardła (12,7%), ból głowy (11,6%) oraz zapalenie zatok (10,5%).

## Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że etanercept podawany drogą iniekcji podskórnych jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów pediatrycznych (od 6. r.ż.) z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), którzy nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (ChPL) zdarzenia niepożądane występujące u dzieci w wieku od 4. do 17. lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) są podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (na podstawie danych klinicznych). A zatem, do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) zaliczyć można

wystąpienie: infekcji (w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia pęcherza, infekcji skórnych) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk). Często ( $\geq 1/10$  do  $< 1/10$ ) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: reakcje alergiczne, powstawanie autooprzeciwciał, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, świąd i gorączka.

Na stronach *U.S. Food and Drug Administration* oraz ChPL zostały zawarte informacje, w których stwierdza się, że stosowanie blokerów TNF (w tym również preparatu Enbrel®) w populacji pacjentów pediatrycznych (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat) związane jest z ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych (odnotowano przypadki nowotworów niekiedy prowadzących do zgonu). Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. W związku z powyższym, na producentów ww. grupy leków FDA nakłada się obowiązek wzmocnionego nadzoru dot. bezpieczeństwa tych produktów.

Z drugiej jednak strony, dane przedstawione w przeglądzie *McCroskery 2010* sugerują, że zastosowanie etanerceptu w populacji dzieci i młodzieży nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów.

## WNIOSKI

Łuszczycy jest przewlekłą, nawrotową i trudną do wyleczenia chorobą. Łuszczycy rzadko zagraża życiu, ale często powoduje niezdolność do wykonywania codziennych czynności, uczęszczania do szkoły, pracy oraz może prowadzić do inwalidztwa fizycznego i psychicznego. Sprawia ona wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów.

Chroniczny przebieg łuszczycy wiąże się z ekspozycją na stres przewlekły. Chorzy na łuszczycę często czują się społecznie odrzuceni, nie akceptują swojego ciała, są zmęczeni przewlekłym dyskomfortem związanym z chorobą, brakiem akceptacji ze strony grupy rówieśniczej.

Dotychczasowe metody leczenia ogólnego ciężkich postaci łuszczycy nie są w pełni skuteczne i często wiążą się z występowaniem objawów

Na podstawie przeprowadzonej analizy opisów poszczególnych przypadków (*Cheng 2010, Fraga 2011, Kress 2006, Mazzotta 2011, Pappoutsaki 2006, Ruiz-Villaverde 2009, Sofa 2007*) można wnioskować, że leczenie etanerceptem w populacji dzieci i młodzieży jest terapią w pełni bezpieczną oraz związaną z niskim odsetkiem obserwowanych działań niepożądanych. Wykazano również, że psychospołeczny wpływ zastosowanej terapii jest bardzo pozytywny – umożliwił systematyczne uczęszczanie dzieci do szkoły oraz pozwolił na wykonywanie codziennych czynności.

[REDAKTOWANE]

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Enbrel® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą.

niepożądanych. Przewlekłe chorzy pacjenci oczekują na lepsze i skuteczniejsze preparaty, dlatego wprowadzenie nowych leków biologicznych może stać się przełomem oraz szansą dla chorych cierpiących na łuszczycę.

Preparat Enbrel® jest lekiem zawierającym substancję czynną etanercept, która należy do grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Etanercept jest ludzkim rozpuszczalnym receptorem TNF (ang. *tumor necrosis factor*). Działanie leku polega na hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowym receptorem komórkowym, co sprawia, że TNF staje się nieaktywny. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Zalecana dawka etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat) wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, że etanercept podawany w ww. dawce jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Terapia etanerceptem okazała się skuteczniejsza w porównaniu do placebo w klinicznie istotnej poprawie zarówno jakości życia pacjentów (CDLQI) czy odpowiedzi na leczenie w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90, sPGA.

Etanercept jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną populację pacjentów pediatrycznych. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa (12 tyg.) można stwierdzić, iż porównywane opcje terapeutyczne (tj. ETA vs PL) charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Dane dla 48-tygodniowego okresu leczenia wskazują na bardzo dobry profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii ETA (nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy ani zdarzeń demielinizacyjnych). Potwierdzają to wyniki długoterminowego (dodatkowe 96 tyg. leczenia) badania *extension* (Paller 2008-extension). Po zastosowanej terapii etanerceptem nie uzyskano

żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując tym samym na zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu do danych 48-tygodniowych.

Dnia 24 października 2011 r. Rada Konsultacyjna AOTM oraz Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (podtrzymanie stanowiska z dnia 9 listopada 2009 r.) dotyczącą finansowania adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu oraz ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pozytywną rekomendację refundacyjną dla ocenianego leku odnaleziono również w Anglii i Walii (NICE), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Kanadzie (CADTH), Nowej Zelandii (PTAC), Szkocji (SMC).

Terapia z zastosowaniem etanerceptu jest jedną z zalecanych metod leczenia pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego, rekomendowaną przez takie instytucje jak: Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, *European Academy of Dermatology and Venerology*, *Canadian Dermatology Association*, *British Association of Dermatologists* oraz *American Academy of Dermatology*.

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż sposób zastosowanego leczenia biologicznego powinien być dobierany indywidualnie. Wybór właściwej metody leczenia zależy nie tylko od stopnia nasilenia i lokalizacji zmian skórnych, ale także od wieku, w którym pojawia się choroba, trybu życia oraz wpływu na jakość życia chorego. Zwiększenie dostępności do nowoczesnego leczenia poprzez refundację preparatu Enbrel® we wskazaniu łuszczycy zwykłej daje nową możliwość terapeutyczną w tej grupie chorych. Omawiana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie innej opcji terapeutycznej, która zapewni im poprawę jakości życia.

## 4. METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;

poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, [REDACTED]

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [2]:

- jaki jest kierunek efektu proponowanej interwencji, w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem (poprawa/pogorszenie/brak zmiany)?
- jakiej wielkości efektu leczniczego można się spodziewać stosując ocenianą interwencję (w stosunku do aktualnej praktyki)?
- jaka jest siła dowodów naukowych świadczących o działaniu leczniczym ocenianej interwencji?

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób,

szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

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

## 4.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

## 4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy

Włączanie badań do analizy głównej przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- **Populacja (P):** dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie (PASI > 10, BSA > 10% oraz CDLQI > 10); uwzględniono również próby kliniczne dotyczące chorych z łuszczycą w postaci umiarkowanej do ciężkiej, ponieważ jej rozpoznanie opiera się na tych samych ww. wskaźnikach tj. PASI > 10, BSA > 10, CDLQI > 10 [REDACTED]
- **Interwencja (I):** etanercept (Enbrel®) podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu przez [REDACTED]

okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

- **Komparatory (C):** placebo;
- **Punkty końcowe (O):** odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 90, PASI 75, PASI 50); globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali sPGA; jakość życia pacjentów (CDLQI), zgony, rezygnacje z badania, działania niepożądane.
- badania *head-to-head* z grupami równoległymi;
- badania typu RCT;

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (etanercept) niezgodny z ww. wskazaniem;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z analizowanym wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [6] oraz w projekcie lekowym: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem” [7];
- brak grupy kontrolnej;
- brak randomizacji;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

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

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badania *head-to-head* porównujące etanercept z placebo (Paller 2008: NCT 00078819).

Zgodnie z wytycznymi AOTM (rozdział 3.3 *Ocena bezpieczeństwa*) [1] kryteria włączenia badań do dotodkowej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. A zatem, badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, ale oceniające bezpieczeństwo stosowania etanerceptu np. w długim okresie czasu czy w praktyce klinicznej zostały uwzględnione w *Dotodkowej ocenie bezpieczeństwa*. Do dotodkowej analizy bezpieczeństwa (rozdział 7) włączono:

- publikacje oceniające efektywność praktyczną ( [REDACTED] ) oraz opisy przypadków - *case reports*.

#### 4.4. Metody identyfikacji badań

##### 4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano etanercept.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

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

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

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w oparciu o jednolitą dla wszystkich baz danych strategię wyszukiwania przedstawioną w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”. W wyniku zastosowanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 38 publikacji.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 06-09-2012 r. a 07-09-2012 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, zostałyby one rozwiązane z udziałem osoby trzeciej (■■■■) na drodze konsensusu. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (oraz 1 abstrakt strukturalny NHS).

Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 11 (*Wyniki przeglądu innych systematycznych badań wtórnych*) oraz częściowo w rozdziale 7 (*Dodatkowa ocena bezpieczeństwa*).

#### 4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);

- NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz języka publikacji. Z uwagi na znaczną liczbę uzyskanych rekordów zastosowano ograniczenie dotyczące jednostki chorobowej tj.: łuszczycy zwykła (plackowata) okresu dziecięcego.

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

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (██████████), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – █████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 06-09-2012 r. a 07-09-2012 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „*Wyszukiwanie badań pierwotnych*”.

### **Selekcja**

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).



Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [5].

W wyniku wyszukiwania (przedział czasowy wyszukiwania: 06-09-2012 r. a 07-09-2012 r.) odnaleziono 1 badanie *head-to-head*, w których bezpośrednio porównywano ETA vs PL (Paller 2008). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następującą liczbę publikacji (łącznie 4 523 publikacji):

- Pubmed: 1 164;
- Cochrane: 129;
- Embase: 3 219;
- *clinicaltrials.gov*: 11.

Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

#### 4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (etanercept) przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja i oceniana populacja tj.: „*etanercept AND children psoriasis*”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) odnaleziono łącznie 11 badań: 4 otwarte próby kliniczne i 7 zamkniętych prób klinicznych. Spośród badań otwartych odnaleziono 2 próby kliniczne na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 1 próbę z jeszcze nie rozpoczętym procesem rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 1 z nieznanym statusem (który nie był weryfikowany przez okres dłuższy niż 2 lata - *unknown*). Wśród badań zamkniętych odnaleziono: 5 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 2 aktywne próby kliniczne z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*). Należy podkreślić, iż spośród 7 odnalezionych zamkniętych prób klinicznych w przypadku 3 przedstawiono wstępne wyniki (*has results*).

Spośród 11 odnalezionych prób klinicznych 3 badania spełniały kryteria włączenia do analizy głównej lub do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka badań nieopublikowanych**

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	M	Status
<b>NCT01100034</b>	<i>Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Etanercept for the Treatment of Pediatric Psoriasis (PURPOSE)</i>	Pacjenci pediatryczni (od 4 do 17 lat) z przewlekłą łuszczycą plackowatą	ETA	obserwacyjne, prospektywne, IV fazy	na etapie rekrutacji pacjentów, nie opublikowane
<b>NCT01432249</b>	<i>Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Enbrel In Pediatric Patients With Psoriasis</i>	Pacjenci pediatryczni (od 8 do 17 lat) z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), którzy nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie	ETA	obserwacyjne, prospektywne, IV fazy	z nierozpoczętym procesem rekrutacji uczestników
<b>NCT00141921<sup>^</sup></b>	<i>Pediatric Open-Label Extension Study</i>	Pacjenci pediatryczni z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego	ETA	bez randomizacji, III fazy typu <i>open-label</i> (badanie <i>extension</i> )	trwające

\*Data ostatniego wyszukiwania: 14 września 2012 r.

I – interwencje; M – metodyka; ETA – etanercept; PL – placebo

<sup>^</sup> Badanie *extension* do badania *Paller 2008 (NCT 00078819)* – wstępne wyniki *interim analysis* przedstawione w publikacji *Paller 2010b*

#### 4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;

- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

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

## 4.6. Ocena jakości danych

### 4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [8].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

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

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.

#### **4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna**

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

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

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych [redacted]

## 4.7. Analiza ilościowa

### 4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Pierwszy etap ilościowej oceny efektu obejmuje kalkulację wartości parametrów efektywności dla wyniku każdego z poszczególnych badań pierwotnych, a następnie, jeżeli jest to uzasadnione w drugim etapie obliczana jest średnia wartość ważona, pozwalająca ocenić wielkość efektu na podstawie wyników wszystkich uwzględnionych badań (tj. wykonywana jest statystyczna metaanaliza wyników).

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr. Podawano również wartość  $p$  – prawdopodobieństwo, że dane z badań obrazują brak efektu.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

### 4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszela [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względných” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub alternatywnie *number needed to harm* (NNH).

#### **4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych**

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

## 5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU Z PLACEBO W LECZENIU DZIECI I MŁODZIEŻY Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY ZWYKŁEJ (PLACKOWATEJ)

### 5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (Paller 2008). W powyższym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną etanerceptu z placebo w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej). Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Paller 2008)

Badanie		Paller 2008 (II A)
Ocena w skali Jadad		4 punkty
Liczba ośrodków		42 ośrodki w Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie
Metodyka	rodzaj badania	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (podtyp: II A)
	randomizacja	losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem randomizacji warstwowej przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (Interactive Voice Response System). Czynniki stratyfikacyjne: wiek pacjenta (od 4. do 11. r.ż. i od 12. do 17. r.ż.). Randomizacja w proporcji 1:1
	zaślepienie	podwójne (double-blind) – nie podano opisu zaślepienia próby
	hipoteza badawcza	w badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano; należy jednak przypuszczać, iż badanie zostało zaprojektowane* w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości etanerceptu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 po 12 tyg.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie mierzona w skali sPGA (brak znamion choroby lub zmiany w niewielkim stopniu);</li> <li>▪ Jakość życia mierzona przy użyciu skal: CDLQI oraz PedsQL;</li> <li>▪ Ocena w skali <i>The Stein Impact on Family Scale</i> ;</li> <li>▪ Ocena w skali <i>Harter Self-Perception Profile for Children</i>;</li> <li>▪ Działania niepożądane (ogółem, poważne, infekcje, nowotowry, poważne infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i inne);</li> <li>▪ Rezygnacja z badania;</li> <li>▪ Parametry życiowe i wyniki laboratoryjne.</li> </ul>
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały szczegółowo przedstawione w badaniu wraz z podziałem na trzy fazy (etapy) leczenia
Analiza ITT		Zachowana w ocenie skuteczności dla pierwszych 12 tyg. leczenia (1 faza leczenia)
Źródła finansowania		Amgen i Wyeth Pharmaceuticals
Publikacje do badania		Paller 2008 [3], Paller 2010a [4], Paller 2010b <sup>^</sup> [5], Siegfried 2010# [6], Landells 2010\$ [1], Langley 2011 [2]

\* Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) z mocą statystyczną większą niż 90%

wykryć różnice znamienne statystyczne na poziomie 20% pomiędzy ETA a PL w ocenie PASI 75 po 12 tyg.  
^ Badanie *extension* (NCT00141921) do włączonego badania *Paller 2008* (NCT 00078819) – wyniki przedstawione w rozdziale 6 dotyczącym dodatkowych danych dla ocenianej interwencji;  
# Wyniki dla III etapu leczenia badania *Paller 2008* dotyczące okresu od 37. tyg. do 48. tyg.  
\$ Publikacja dotycząca subpopulacji pacjentów pediatrycznej powyżej 8. r.ż.

Włączone do analizy badanie *Paller 2008* cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie oceniono na 4 punkty na 5 możliwych do zdobycia. Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem randomizacji warstwowej przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*Interactive Voice Response System*) ze stratyfikacją wg wieku pacjenta (od 4. do 11. r.ż. i od 12. do 17. r.ż.). Analizowana próba kliniczna jest eksperymentem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*), ale nie przedstawiono opisu zastosowanego maskowania.

Oceniane badanie jest próbą kliniczną z losowym przydziałem pacjentów do grup, jednak informacje dotyczące utajnienia procesu alokacji (*allocation concealment*) nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie podane. Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Autorzy włączonego eksperymentu dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Opis kalkulacji próby został przedstawiony dla oceny głównego punktu końcowego tj. wskaźnika PASI 75 (odsetki pacjentów, u których uzyskano co najmniej 75% poprawę stanu skóry) dla 12-tygodniowego okresu leczenia. Oceniana próba kliniczna została zaprojektowana tak, aby testem obustronnym ( $p = 0,05$ ) z mocą statystyczną większa niż 90% wykryć różnice znamienne statystyczne na poziomie 20% pomiędzy ETA a PL w ocenie PASI 75 po 12 tyg.

Badanie *Paller 2008* składało się z 3 etapów (faz leczenia): I etap leczenia wstępnego (*initial phase*) trwający 12 tygodni (od 1. dnia do 12. tyg.), w którym pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy przyjmującej etanercept (N = 106 pacjentów) oraz do grupy przyjmującej placebo (N = 105 pacjentów); w powyższym etapie zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*); II etap trwający kolejne 24 tyg. (od 13. do 36. tyg.), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept (N = 208 pts) w schemacie *open-label*; III etap trwający 12 tygodni (od 37. do 48. tyg.) był podwójnie zaślepionym etapem (*withdrawl-retreatment period*), w którym przeprowadzono powtórna randomizację do grupy etanerceptu (N = 69 pts) oraz do grupy placebo (N = 69); kryterium włączenia dzieci i młodzieży do etapu III było osiągnięcie odpowiedzi na leczenie PASI 75 w 36 tyg.

Schemat wieloetapowości zastosowany w badaniu *Paller 2008* wynika z samej jednostki chorobowej oraz jej przewlekłego charakteru.

Dla etapu I w ocenie parametrów skuteczności (PASI 50, PASI 75, PASI 90, sPGA, CDLQI) wyniki przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Wyniki dla ww. etapu leczenia (pierwsze 12 tygodni) odznaczają się najwyższą wiarygodnością i nie są obarczone błędem prze- lub niedoszacowania.

Etap II (od 12. do 36. tyg.), gdzie wszyscy pacjenci otrzymują etanercept zostanie omówiona w dodatkowym rozdziale, stanowiącym dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej



etanerceptu w populacji pacjentów pediatrycznych z łuszczycą plackowatą wraz z danymi długoterminowymi fazy *extension* (do 2 lat). A zatem, wyniki II etapu leczenia dotyczą jedynie grupy ocenianej interwencji (brak grupy kontrolnej).

Należy w tym miejscu również odnieść się do wyników III etapu leczenia (od 36. do 48. tyg.), w którym pacjenci z grupy placebo we wcześniejszym etapie badania otrzymywali przez okres 24 tyg. etanercept (etap II) oraz uzyskali w 36. tyg. odpowiedź na leczenia PASI 75. Powyższe wyniki obarczone są błędem przeszacowania i również zostaną przedstawione oddzielnie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów z poszczególnych etapów badania wraz z przyczynami.

**Tabela 3.**  
**Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania Paller 2008**

Poszczególne etapy badania		Skrzyning: N = 264 → Randomizacja: N = 211	
		ETA: N = 106	PL: N = 105
Etap I (pierwsze 12 tyg.)	Ukończenie etapu*, n (%)	105 (99,06)	103 (98,1)
	Przedwczesne zakończenie, n (%)	1 (0,94)	2 (1,9)
	Powody rezygnacji, n	• AE: n = 1	• decyzja administracyjna: n = 1 • wycofanie zgody: n = 1
<b>Wszyscy pacjenci w etapie II otrzymują etanercept (N = 208)</b>			
Etap II (od 13. do 36. tyg.)	Ukończenie etapu, n/N	75/105	63/103
	Przedwczesne zakończenie, n/N	5/105 – rezygnacje 25/105 – włączenie do leczenia miejscowego	6/103 – rezygnacje 34/103 – włączenie do leczenia miejscowego
	Powody rezygnacji, n	• AE: n = 2 • wycofanie zgody: n = 2 • utrata z <i>follow-up</i> : 1	• AE: n = 3 • wycofanie zgody: n = 2 • utrata z <i>follow-up</i> : 1
<b>Powtórna randomizacja (<i>withdrawal-retreatment period</i>): N = 138 (ETA: 69 vs PL: 69)</b>			
Etap III <sup>^</sup> (od 37. do 48. tyg.)	Zakończenie etapu <i>withdrawal</i> , n/N	55/68#	40/69
	Włączenie do etapu <i>retreatment</i> i zakończenie badania, n	13 (19%)	29 (42%)

\*W czasie fazy I leczenia pacjenci mogli przejść do grupy „*escape*” i przyjmować etanercept w schemacie *open-label*, aż do 12 tyg.: ETA: 5 pacjentów vs PL: 27 pacjentów;

<sup>^</sup>Etap *withdrawal-retreatment period*

# 1 pacjent utracony w okresie *follow-up*

## 5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Przed rozpoczęciem próby klinicznej, od rodziców lub prawnych opiekunów dzieci i młodzieży,

uzyskano pisemną zgodę na jej przeprowadzenie.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia dzieci i młodzieży z badania *Paller 2008*.

**Tabela 4.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Paller 2008*)**

Badanie	<i>Paller 2008 (II A)</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 r.ż.;</li> <li>▪ Klinicznie stabilna łuszczycy zwykła (plackowata) o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego w okresie skryningu zdefiniowana za pomocą następujących kryteriów:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczba punktów w skali PASI wynosząca <math>\geq 12</math> (skala od 0 do 72; im wyższy wynik tym większe zaawansowanie choroby);</li> <li>▪ Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali sPGA <math>\geq 3</math> pkt. (skala od 0 do 5, gdzie 0 – brak choroby; 5 – zaawansowany stan choroby);</li> <li>▪ Stopień zajęcia powierzchni ciała (BSA) w okresie wyjściowym wynoszący co najmniej 10%;</li> </ul> </li> <li>▪ Pacjenci, u których łuszczycy w przeszłości trwała co najmniej 6 miesięcy oraz którzy byli lub są aktualnie leczeni z wykorzystaniem fototerapii lub terapii systemowej (tj. metotreksat, cyklosporyna lub retinoidy) lub pacjenci, u których w opinii badacza mieli słabą odpowiedź na leczenie po zastosowanej terapii miejscowej;</li> <li>▪ Pisemna zgoda rodziców/prawnych opiekunów na uczestnictwo ich dzieci w badaniu.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciąża lub okres karmienia piersią (osoby aktywne seksualnie były zobowiązane do stosowania antykoncepcji);</li> <li>▪ Łuszczycy kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna lub inne choroby skóry zakłócające ocenę efektywności klinicznej;</li> <li>▪ Poważny stan medyczny mający wpływ (zakłócający) na wyniki powyższego badania;</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie za pomocą leków z grupy anty-TNF;</li> <li>▪ Psoralen i UVA (terapia PUVA), terapia promieniami UVA i UVB, terapia układowa łuszczycy, przyjmowanie doustnych lub pozajelitowych glikokortykosteroidów, przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignolinę, inhibitorów kalcyneuryny podczas 14-dniowego okresu <i>wash-out</i> przed włączeniem do badania;</li> <li>▪ Leczenie biologiczne podczas 30-dniowego okresu <i>wash-out</i> przed włączeniem do badania.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego *Paller 2008* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zgodne (w pełni się zawierają) ze wskazaniem zamieszczonym w charakterystyce produktu leczniczego tj. dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

Biorąc pod uwagę kryterium rozpoznania łuszczycy o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – PASI > 10, BSA > 10, CDLQI > 10 – można uznać, że populacja uwzględniona w badaniu *Paller 2008* jest zbieżna z populacją docelową określoną predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu (rozdział 4.3).

Szczegółowe dane na temat populacji włączonej do badania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania dla 12-tygodniowego okresu leczenia (etap I) (Paller 2008)**

Parametr		Paller 2008 (II A)	
		ETA	PL
Liczebność, N		106	105
Mediana wieku w latach, zakres		14,0 (4,0-17,0)	13,0 (4,0; 17,0)
Grupy wiekowe, n (%)	od 4. do 11. r.ż.	38 (36)	38 (36)
	od 12. do 17. r.ż.	68 (64)	67 (64)
Mężczyźni, n (%)		55* (52*)	53* (50*)
Kobiety, n (%)		51 (48)	52 (50)
Rasa, n (%)	Biała	83 (78)	75 (71)
	Czarna	3 (3)	8 (8)
	Hiszpańska	8 (8)	14 (13)
	Azjatycka	9 (8)	6 (6)
	Inna	3 (3)	2 (2)
Mediana masy ciała w kg, zakres		59,6 (17,7-168,3)	59,8 (17,2-131,5)
Mediana wzrostu w cm, zakres		159,0 (104,2-188,0)	157,5 (104,0-190,5)
Mediana czasu trwania łuszczycy w latach, zakres		6,8 (0,3-17,9)	5,8 (0,3-15,8)
Mediana % BSA, zakres		21,0 (10,0-90,0)	20,0 (10,0-95,0)
Liczba punktów w skali PASI	Mediana (zakres)	16,7 (12,0-51,6)	16,4 (12,0-56,7)
	Średnia (SD)	18,5 (6,7)	18,6 (6,8)
PGA $\geq$ 3 punkty, n (%)		105 (99)	104 (99)
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)		5 (5)	14 (13)
Wcześniejsze leczenie systemowe lub fototerapia, n (%)		58 (55)	62 (59)
Średnia liczba punktów w skali jakości życia CDLQI#, SD		8,9 (6,0)	10 (6,4)
Średnia liczba punktów w skali jakości życia PedsQL^, SD		74,8 (17,8)	76,1 (16,9)
Średnia liczba punktów Stein Impact on Family Scale&, SD		46 (10)	46 (8)

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych;

# Ocena CDLQI dla populacji ETA: N = 100 vs PL: N = 102;

^ Ocena PedsQL dla populacji ETA: N = 104 vs PL: N = 104;

& Ocena Stein Impact on Family Scale dla populacji ETA: N = 105 vs PL: N = 99;

Na podstawie informacji zawartych w powyższej tabeli można wnioskować o podobieństwie badanych grup (ETA vs PL) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. W analizowanym eksperymencie występuje równomierny odsetek mężczyzn oraz kobiet. Mediana wieku osób biorących udział w badaniu wyniosła 14 lat w grupie etanerceptu oraz 13 lat w grupie placebo, przy czym ponad 67% w obu grupach to pacjenci w wieku od 12. do 17. r.ż. Średnia powierzchnia ciała dotknięta zmianami łuszczycowymi (BSA) wynosiła około 20%, a średnia liczba punktów w skali PASI wynosiła około 18,5. W grupie placebo u większego odsetka chorych zdiagnozowano łuszczycowe zapalenie stawów (13%) w porównaniu do grupy stosującej etanercept (5%). Nie zaobserwowano również różnic pomiędzy grupami w odsetku osób objętych wcześniejszą terapią łuszczycy (ETA: 55% vs PL: 59%).

### 5.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Paller 2008* pacjentów losowo przypisano do dwóch grup terapeutycznych: etanerceptu oraz placebo.

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji (wraz z podziałem na kolejne etapy badania) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka interwencji na poszczególnych etapach badania *Paller 2008***

<i>Paller 2008 (II A)</i>		
Etapy badania	ETA	PL
<b>Etap I</b> (12 tyg.)	<b>od 1. dnia do 4. tyg.</b>	<b>ETA:</b> etanercept (Enbrel®) podawany w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne. <b>PL:</b> placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.
	<b>od 4. do 12. tyg.</b>	Pacjenci, u których w 4. tyg. leczenia wystąpiło pogorszenie (tj. liczba punktów w skali PASI wzrosła o więcej niż 50% względem wartości wyjściowych i o minimalnie 4 punkty na każdym wizycie lub wzrost o więcej niż 25% i o minimalnie 4 punkty na każdej z dwóch następujących po sobie wizyt) mogli przejść do grupy „escape”, w której otrzymywali etanercept w schemacie <i>open-label</i> .
<b>Etap II</b> (od 13 do 36 tyg.)	<b>od 13. do 24. tyg.</b>	Wszyscy pacjenci (również ci, którzy od 4. do 12 tyg. byli włączeni do „escape group”) otrzymywali raz w tygodniu etanercept ( <i>open-label</i> ).
	<b>od 24. do 36. tyg.</b>	Pacjenci, którzy w 24. tyg. nie osiągnęli PASI 50 lub PASI 75 mogli zrezygnować z udziału w badaniu lub zostać włączeni do dodatkowej terapii z zastosowaniem leczenia miejscowego (leczenie standardowe, obejmujące stosowanie miejscowo działających glikokortykosteroidów na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy) oraz kontynuować leczenie z zastosowaniem etanerceptu w schemacie <i>open-label</i> aż do 48 tyg.
<b>Etap III<sup>^</sup></b> (od 37 do 48 tyg.)	<b>od 37. tyg. do 48 tyg.</b>	Pacjenci, którzy mieli odpowiedź na leczenie PASI 75 w 36. tyg. badania byli powtórnie poddani procesowi randomizacji do grupy etanerceptu lub placebo (oba leki podawane w schemacie podwójnego maskowania) <b>ETA:</b> etanercept (Enbrel®) podawany w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu. Sposób podania: wstrzyknięcie podskórne. <b>PL:</b> placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna.

Paller 2008 (II A)		
Etapy badania	ETA	PL
	Pacjenci, którzy utracili odpowiedź PASI 75 mogli przejść do leczenia etanerceptem w schemacie <i>open-label (retreatment)</i>	
<b>Paller 2008-extension</b>	Pacjenci, którzy ukończyli 48-tygodniowe badanie NCT 00078819 (Paller 2008) mogli przejść do 264-tygodniowego badania <i>extension</i> prowadzonego w schemacie <i>open-label</i> . Wstępne wyniki ( <i>interim analysis</i> ) dla 96 tyg. są dostępne w publikacji Paller 2010b (przedstawione w rozdziale "Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu").	

W badaniu Paller 2008 pacjenci na okres 12 tyg. zostali poddani procesowi randomizacji do dwóch grup przyjmujących etanercept dawce 0,8 mg/kg masy ciała razy na tydzień lub do grupy przyjmującej placebo. Sposób podania: podskórnie w postaci zastrzyków.

Pacjenci mogli dodatkowo stosować miejscowo działające glikokortykosteroidy na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy. Autorzy analizowanej próby klinicznej nie przedstawili wykazu leków zabronionych.

#### 5.4. Skuteczność kliniczna (12 tyg.)

Wyniki analizy skuteczności zostały przedstawione dla 12-tygodniowego okresu obserwacji z zachowaniem reguły ITT.

We włączonym eksperymencie skuteczność leczenia oceniano wskaźnikiem stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), a także przy pomocy globalnej oceny nasilenia choroby przez lekarza (*static Physician's Global Assessment*).

Głównym punktem końcowym we włączonym eksperymencie była ocena stopnia redukcji zmian łuszczycowych o co najmniej 75% w skali PASI po 12 tyg. trwania obserwacji względem wartości wyjściowych. Dodatkowo analizowano również częstość wystąpienia poprawy za pomocą wskaźnika PASI 50 oraz PASI 90 po 12 tyg. badania.

W próbie klinicznej Paller 2008 dokonano oceny pacjentów przy zastosowaniu skali PASI w czasie badania przesiewowego, w momencie rozpoczęcia leczenia, a także w 2., 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28., 32., 36., 40., 44., 48. tyg. badania. Wyniki uwzględnione w poniższym rozdziale dotyczą danych po 12-tyg. leczenia ETA vs PL.

Punktację w skali PASI oblicza się na podstawie pomiaru obszaru zmian chorobowych, zajmujących daną powierzchnię ciała (głowy, tułowia, dolnych i górnych kończyn) oraz stopnia ciężkości choroby. Stopień zajęcia powierzchni ciała (powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1%), na której występują objawy chorobowe, oblicza się z założeniem, że głowa stanowi 10% całej powierzchni ciała, tułów – 30%, kończyny górne – 20%, kończyny dolne – 40%. Na podstawie oceny rumienia, grubości i stopnia łuszczenia zmian skórnych na wymienionych wyżej częściach ciała ocenia się ciężkość choroby w skali 0–4 (im wyższa wartość, tym poważniejsze objawy). Oszacowana wartość ciężkości choroby dla każdej części ciała jest mnożona przez zajętą powierzchnię. Wyniki dla poszczególnych części ciała są sumowane, dając w rezultacie wynik PASI. Zakres tej skali waha się od 0 (brak zmian)

do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki wywodzące się ze skali PASI to: PASI 50, PASI 75, PASI 90, oznaczają redukcję zmian łuszczycowych odpowiednio o 50%, 75% i 90%.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka analizowanych punktów końcowych dla 12-tygodniowego okresu leczenia (Paller 2008)**

Badanie	Punkt końcowy	Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<b>Paller 2008 (II A)</b>	<b>Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których po 12 tyg. leczenia zaobserwowano co najmniej 50%, 75% lub 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%)</li> <li>▪ OR (95% CI)</li> </ul>
	<b>Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali sPGA</b>	Liczby i odsetki pacjentów, którzy po 12 tyg. leczenia uzyskali poprawę w sPGA: <i>clear or almost clear</i> (brak zmian lub minimalne zmiany).  Skala od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza brak znamion, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n (%)</li> <li>▪ OR (95% CI)</li> </ul>
	<b>Jakości życia w skali CDLQI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia procentową poprawa wartości wskaźnika CDLQI po 12. tyg. względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Średnia zmiana liczby punktów w skali CDLQI względem wartości wyjściowych. Ocena w 12 tyg.</li> <li>• Opis skali w rozdziale 5.4.3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %, p;</li> <li>▪ MD (95% CI)</li> </ul>
	<b>Jakości życia w skali PedsQL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia procentową poprawa wartości wskaźnika PedsQL po 12. tyg. względem wartości wyjściowych.</li> <li>• Średnia zmiana liczby punktów w skali PedsQL względem wartości wyjściowych. Ocena w 12 tyg.</li> <li>• Opis skali w rozdziale 5.4.4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %, p;</li> <li>▪ MD (95% CI)</li> </ul>
	<b>Ocena funkcjonowania rodziny wg The Stein Impact on Family Scale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia całkowita liczby punktów w skali <i>The Stein Impact on Family Scale</i> w okresie wyjściowym oraz po 12 tyg. leczenia.</li> <li>• Opis skali w rozdziale 5.4.5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średnia całkowita liczba uzyskanych punktów</li> </ul>
	<b>Ocena w skali Harter Self-Perception Profile for Children</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisowo</li> <li>• Opis skali w rozdziale 5.4.6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opisowo (brak danych liczbowych)</li> </ul>

OR – iloraz szans;  
MD – różnica średnich zmian;  
PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*;  
PGA – *static Physician's Global Assessment*;  
CDLQI – *Children's Dermatology Life Quality Index*  
PedsQL – *Pediatric Quality of Life Inventory*.

#### 5.4.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI

We włączonej próbie klinicznej *Paller 2008* poddano ocenie liczby i odsetki pacjentów, u których po 12 tyg. leczenia zaobserwowano co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI (szczegółowe opis zastosowanej skali PASI przedstawiono w rozdziale: „Załączniki”). Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50%, 75% lub 90% poprawa stanu skóry wg PASI wraz z obliczonym ilorazem szans dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA vs PL (Paller 2008)**

Badanie	PASI	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Paller 2008 (II A)</i>	PASI 50	ETA	12 tyg.	106	79 (75)	9,88 (5,03; 19,53)
		PL		105	24 (23)	
	PASI 75	ETA		106	60 (57)	10,11 (4,75; 22,50)
		PL		105	12 (11)	
	PASI 90	ETA		106	29 (27)	5,27 (2,10; 14,93)
		PL		105	7 (7)	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż częstość występowania poprawy stanu skóry według skali PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 była istotnie większa w grupie leczonej etanerceptem, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ( $p < 0,001$ ).

Odsetek pacjentów z grupy etanerceptu, którzy uzyskali odpowiedź PASI 50 zawiera się w granicach 57%–85%, co sugeruje istotność kliniczną otrzymanego wyniku. Podobnie w przypadku oceny PASI 75 dla 12-tygodniowego okresu leczenia można wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku. Odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy stanu skóry o co najmniej 75% wg skali PASI jest istotnie większy w grupie leczonej etanerceptem (57%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (11%).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia 50%, 75% oraz 90% poprawy stany skóry wg skali PASI wynoszą odpowiednio 9,88 (95% CI: 5,03; 19,53), 10,11 (95% CI: 4,75; 22,50) oraz 5,27 (95% CI: 2,10; 14,93). A zatem, szansa wystąpienia po 12-tyg. okresie leczenia PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 w grupie dzieci i młodzieży leczonych etanerceptem jest odpowiednio 9,88, 10,11 oraz 5,27 razy większa od analogicznych szans w grupie placebo. Otrzymane wyniki świadczą o istotności statystycznej na korzyść etanerceptu ( $p < 0,001$ ).

Dla omawianego punktu końcowego obliczono pozostałe parametry EBM: korzyść względną (RB, *relative benefit*) oraz parametr NNT (*number needed to treat*).

**Tabela 9.**  
**Zestawienie parametrów EBM dotyczących PASI 50, PASI 75 i PASI 90; ETA vs PL (Paller 2008)**

PASI	Parametry EBM dla porównania ETA vs PL	
	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)
PASI 50	3,26 (2,30; 4,77)	2 (2; 3)
PASI 75	4,95 (2,90; 8,69)	3 (2; 3)
PASI 90	4,10 (1,94; 8,87)	5 (4; 10)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W oparciu o dane z analizowanej próby klinicznej Paller 2008 obliczone korzyści względne dla analizowanych punktów końcowych tj. PASI 50, PASI 75, PASI 90 po 12 tyg. leczenia wynoszą odpowiednio 3,26 (95% CI: 2,30; 4,77), 4,95 (95% CI: 2,90; 8,69) oraz 4,10 (95% CI: 1,94; 8,87). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia 50%, 75% oraz 90% poprawy stany skóry wg skali PASI w grupie leczonej etanerceptem jest odpowiednio 3,26, 4,95 oraz 4,10 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść etanerceptu. Parametry NNT dla analizowanych punktów końcowych tj. PASI 50, PASI 75, PASI 90 wynoszą odpowiednio: 2 (95% CI: 2; 3), 3 (95% CI: 2; 3) oraz 5 (95% CI: 4; 10). A zatem, należy leczyć 2, 3 oraz 5 pacjentów pediatrycznych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) etanerceptem zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiednio 50%, 75% oraz 90% poprawy stanu skóry. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

W poniższej tabeli zostały przedstawione dodatkowe dane dotyczące punktu końcowego PASI 50 i PASI 75 z podziałem na wiek pacjentów: od 4. do 11. r.ż. (dzieci) oraz od 12. do 17. r.ż. (młodzież). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.



**Tabela 10.**

**Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% oraz 75% poprawa stanu skóry wg PASI pogrupowanych z uwagi na wiek pacjenta (dzieci: 4-11 r.ż. oraz młodzież: 12-17 r.ż.) wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji – 12 tyg.; ETA vs PL (Paller 2008)**

Badanie	PASI	Grupa wiekowa	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Paller 2008 (II A)	PASI 50	Dzieci 4-11 r.ż.	ETA^	38	29 (76)	12,08 (3,67; 41,26))
			PL	38	8 (21)	
		Młodzież 12-17 r.ż.	ETA^	68	50 (74)	8,85 (3,81; 20,82)
			PL	67	16 (24)	
	PASI 75	Dzieci 4-11 r.ż.	ETA^	38	22 (58)	11,69 (3,13; 52,56)
			PL	38	4 (11)	
		Młodzież 12-17 r.ż.	ETA^	68	38 (56)	9,34 (3,65; 25,74)
			PL	67	8 (12)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Pacjenci, którzy zostali włączeni do grupy *escape* byli traktowani, jak niepowodzenie w leczeniu

Na podstawie podanych wyników można stwierdzić, iż bez względu na oceniany przedział wiekowy, odsetki pacjentów, którzy uzyskali PASI 75 oraz PASI 50 były istotnie większe w grupie ETA w porównaniu do grupy PL. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w grupie dzieci otrzymujących etanercept wynosi 76% dla PASI 50, 58% dla PASI 75 oraz 32% dla PASI 90 (w przypadku PASI 90 z uwagi na brak danych dla grupy kontrolnej nie przedstawiono dalszych obliczeń statystycznych). Podobne odsetki pacjentów z grupy młodzieży przyjmującej etanercept uzyskały odpowiedzi na leczenie: 74% dla PASI 50, 56% dla PASI 75 oraz 25% dla PASI 90 (w przypadku PASI 90 z uwagi na brak danych dla grupy kontrolnej nie przedstawiono dalszych obliczeń statystycznych).

W grupie dzieci obliczone ilorazy szans dla PASI 50 oraz PASI 75 wynoszą odpowiednio: 12,08 (95% CI: 3,67; 41,26) oraz 11,69 (95% CI: 3,13; 52,56). A zatem szansa wystąpienia PASI 50 oraz PASI 75 w populacji pacjentów od 4. do 11 r.ż. przyjmującej etanercept jest odpowiednio 12,08 oraz 11,69 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Podobnie w populacji pacjentów od 12. do 17 r.ż. obliczone ilorazy szans wykazują znamienność statystyczną na korzyść etanerceptu. Szansa wystąpienia PASI 50 oraz PASI 75 dla 12-tygodniowego okresu leczenia w grupie ETA jest odpowiednio 8,85 oraz 9,34 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo.

Dla omawianych punktów końcowych obliczono pozostałe parametry EBM: korzyść względna (RB, *relative benefit*) oraz parametr NNT (*number needed to treat*).

**Tabela 11.**  
**Zestawienie parametrów EBM dotyczących PASI 50 oraz PASI 75 z podziałem na wiek pacjentów (dzieci: 4-11 r.ż. oraz młodzież: 12-17 r.ż.); ETA vs PL (Paller 2008)**

Wiek pacjenta	PASI	Parametry EBM dla porównania ETA vs PL	
		RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)
Dzieci 4-11 r.ż.	PASI 50	3,63 (2,02; 7,03)	2 (2; 3)
	PASI 75	5,5 (2,27; 14,33)	3 (2; 4)
Młodzież 12-17 r.ż.	PASI 50	3,08 (2,02; 4,91)	3 (2; 3)
	PASI 75	4,68 (2,45; 9,31)	3 (2; 4)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W oparciu o powyższe dane obliczona korzyść względna w grupie dzieci, którzy uzyskali poprawę stanu skóry o co najmniej 50% wynosi 3,63 (95% CI: 2,02; 7,03) oraz o co najmniej 75% równa się 5,5 (95% CI: 2,27; 14,33). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianych punktów końcowych (tj. PASI 50 oraz PASI 75) w grupie dzieci leczonych etanerceptem jest odpowiednio 3,63 oraz 5,5 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść etanerceptu. Parametry NNT dla analizowanej populacji dzieci z łuszczycą plackowatą wynoszą: 2 (95% CI: 2; 3) dla PASI 50 oraz 3 (95% CI: 2; 4) dla PASI 75. A zatem, należy leczyć odpowiednio 2 oraz 3 dzieci z łuszczycą zwykłą etanerceptem zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił odpowiednio jeden dodatkowy przypadek PASI 50 oraz PASI 75. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla parametru NNT, można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Podobnie obliczona korzyść względna w grupie młodzieży, którzy uzyskali poprawę stanu skóry o co najmniej 50% wynosi 3,08 (95% CI: 2,02; 4,91) oraz o co najmniej 75% równa się 4,68 (95% CI: 2,45; 9,31). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianych punktów końcowych (tj. PASI 50 oraz PASI 75) w grupie młodzieży leczonych etanerceptem jest odpowiednio 3,08 oraz 4,68 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść placebo. Parametry NNT dla analizowanej populacji młodzieży z łuszczycą plackowatą wynoszą: 3 (95% CI: 2; 3) dla PASI 50 oraz 3 (95% CI: 2; 4) dla PASI 75. A zatem, należy leczyć odpowiednio 3 oraz 3 pacjentów w wieku od 12 do 17 r.ż. z łuszczycą zwykłą etanerceptem zamiast placebo przez 12 tygodni, aby wystąpił odpowiednio jeden dodatkowy przypadek PASI 50 oraz PASI 75. Biorąc pod uwagę niską górną granicę ufności dla parametru NNT, można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Dodatkowo, w publikacji Paller 2008 stwierdzono, że po 12-tyg. okresie leczenia 64% pacjentów (38/59) otrzymujących etanercept w dawce 0,8 mg/kg w porównaniu do 47% (22/47) przyjmujących etanercept w maksymalnej dawce - 50 mg uzyskało co najmniej 75% poprawę stanu skóry.

32 pacjentów przeszło do grupy *escape*, ale ich wskaźnik odpowiedzi na leczenie był zbliżony do tego wskaźnika w grupie pacjentów przyjmujących etanercept od 2. do 8. tyg. w etapie I badania (*initial double-blind period*).

#### 5.4.2. Odpowiedź sPGA (*static Physician's Global Assessment*)

W badaniu *Paller 2008* oceniano poziom nasilenia choroby, określony przez lekarzy (*static Physician's Global Assessment*) po 12-tygodniowym okresie leczenia ETA lub PL.

Do oceny tego punktu końcowego wykorzystano sześciopunktową skalę (od 0 do 5), w której wyższy stopień wskazuje na cięższy stan choroby (0 oznacza brak znamion choroby, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby). Ocenianym punktem końcowym jest odsetek pacjentów, którzy po 12-tygodniowym okresie leczenia uzyskali 0 punktów (*clear* = brak oznak choroby) lub maksymalnie 1 punkt (*almost clear* = zmiany w niewielkim stopniu).

Analiza ocenianego punktu końcowego została przedstawiona dla populacji ITT.

**Tabela 12.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź sPGA 0/1 wraz z obliczonym ilorazem szans dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA vs PL (*Paller 2008*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Paller 2008 (II A)</i>	ETA	12 tyg.	106	56 (53)	7,28 (3,54; 15,48)
	PL		105	14 (13)	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Z powyższych danych wynika, iż w grupie dzieci i młodzieży leczonej etanerceptem, zaobserwowano zdecydowanie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik *clear* lub *almost clear* (53%) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (13%).

Iloraz szans uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzonej w skali sPGA po 12 tyg. leczenia wynosi 7,28 (95% CI: 3,54; 15,48). A zatem, szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie leczonej etanerceptem jest ponad 7,28 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ( $p < 0,001$ ).

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

**Tabela 13.**  
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi sPGA 0/1 (*Paller 2008*)

Parametr	ETA vs PL
RB* (95% CI)	3,96 (2,41; 6,70)
NNT* (95% CI)	3 (2; 4)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzyść względną wynosi 3,96 (95% CI: 2,41; 6,70), co oznacza, iż w grupie etanerceptu prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi sPGA 0/1 po 12 tyg. leczenia jest 3,96 razy większe od

tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, że należy leczyć 3 pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą etanerceptem zamiast placebo przez 12 tygodnie, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi sPGA 0/1. Dodatkowo należy podkreślić, iż niska górna granica przedziału ufności parametru NNT pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

### **5.4.3. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI**

Kwestionariusz CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) jest wersją kwestionariusza jakości życia DLQI dostosowaną do dzieci. Składa się z dziesięciu pytań, specyficznych dla chorób skóry, stworzonych w celu oceny wpływu choroby skóry na jakość życia pacjenta w czasie 7 dni. Odpowiedź na każde pytanie podawana jest w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ). Wartość wskaźnika DLQI jest sumą punktów z odpowiedzi na każde pytanie kwestionariusza (0–30). Kwestionariusz ocenia następujące 6 domen: objawy i odczucia związane z chorobą, codzienną aktywność, czas wolny, pracę i szkołę, związki osobiste oraz leczenie.

W badaniu *Paller 2008* (publikacja *Langley 2011*) oceniano jakość życia mierzoną wskaźnikiem CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*).

W badaniu *Paller 2008* jakość życia za pomocą kwestionariusza CDLQI oceniano na wejściu oraz w 2., 4. i 12. tyg. badania. Dzieci w wieku od 4. do 11. r.ż. wypełniały obrazkową wersję kwestionariusza CDLQI z pomocą rodziców lub prawnych opiekunów, natomiast młodzież (od 12. r.ż.) wypełniały wersję słowną.

Obie wersje są dostępne *online*: <http://www.dermatology.org.uk/index.asp?portal/quality/dlqi.html>.

#### **5.4.3.1. Procentowa poprawa w skali CDLQI**

W badaniu *Paller 2008* jako punkt końcowy oceniano średnią procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI po zakończeniu leczenia (po 12 tyg.) względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Średnia procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; ETA vs PL (Paller 2008)**

Badanie	Grupa wiekowa	Interwencja	N	Zmiana CDLQI w % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)	Istotność statystyczna, p
<b>Paller 2008 (II A)</b>	<b>Ogółem</b>	<b>ETA</b>	106	52,3 (63,71*)	34,8* (17,61; 51,99;)	p = 0,0001
		<b>PL</b>	105	17,5 (63,71*)		
	<b>Dzieci (4 - 11 r.ż.)</b>	<b>ETA</b>	38	55,7 (mediana: 66,7%)	-	-
		<b>PL</b>	38	17,5 (mediana: 0%)	-	-
	<b>Młodzież (12-17 r.ż.)</b>	<b>ETA</b>	68	49,7 (mediana: 66,7%)	-	-
		<b>PL</b>	67	17,6 (mediana: 23,5%)	-	-

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Paller 2008* obliczona różnica procentowej poprawy w skali CDLQI po 12-tygodniowym okresie obserwacji dla porównania ETA vs PL w populacji ogółem (od 4. do 17 r.ż) wynosi 34,8 p.p. (95% CI: 17,61; 51,99). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (p = 0,001)

Autorzy niniejszego raportu w przypadku oceny jakości życia w skali CDLQI osobno dla subpopulacji dzieci oraz dla subpopulacji młodzieży nie mogli przeprowadzić dalszych obliczeń statystycznych z uwagi na niewystarczającą ilość danych liczbowych (brak SD lub p).

Średnia procentowa poprawa w skali CDLQI po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych wyniosła około 55,7% (mediana 66,7%) u dzieci przyjmujących etanercept oraz 17,5% (mediana: 0%) w grupie dzieci przyjmujących placebo. Natomiast w przypadku młodzieży omawiany punkt końcowy w grupie ETA uzyskało 49,7 (mediana: 66,7%) w porównaniu do 17,6% (mediana: 23,5%).

Autorzy badania *Paller 2008* dodatkowo oceniali średnią procentową poprawę wartości wskaźnika CDLQI po zakończeniu leczenia (12 tyg.) względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów otrzymujących ETA, którzy uzyskali odpowiedź PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90) w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali ww. odpowiedzi na leczenie. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**

**Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI u pacjentów, którzy uzyskali procentową poprawę PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali ww. odpowiedzi na leczenie; okres leczenia: 12 tyg. (Paller 2008)**

Paller 2008 (II A)	
<b>PASI 50</b>	Dla 12-tyg. okresu leczenia u pacjentów otrzymujących ETA, którzy uzyskali PASI 50 odnotowano większą procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI równą 64,2% (mediana = 75%) w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali ww. odpowiedzi: 26,5% (mediana = 11,5%).
<b>PASI 75</b>	Dla 12-tyg. okresu leczenia u pacjentów otrzymujących ETA, którzy uzyskali PASI 75 odnotowano większą procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI równą 75,1% (mediana = 81,2%) w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali ww. odpowiedzi: 29,8% (mediana = 46,4%).
<b>PASI 90</b>	Dla 12-tyg. okresu leczenia u pacjentów otrzymujących ETA, którzy uzyskali PASI 90 odnotowano większą procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI równą 80,3% (mediana = 85,4%) w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali ww. odpowiedzi: 45,4% (mediana = 60,8%).

#### 5.4.3.2. Średnia zmiana liczby punktów w skali CDLQI po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych

W próbie klinicznej *Paller 2008* analizowano również średnią zmianę całkowitej liczby punktów w skali CDLQI po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**

**Średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali CDLQI po 12-tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; ETA vs PL (Paller 2008)**

Badanie	MID# [0,5 x SD]	Interwencja	N	Średnia zmiana CDLQI <sup>^</sup> po 12 tyg. względem wartości wyjściowych (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
<b>Paller 2008 (II A)</b>	<b>2,5</b>	<b>ETA</b>	106	5,4 (5,6)	2,3 (0,85; 3,75)
		<b>PL</b>	105	3,1 (5,1)	

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup> Całkowita liczba punktów uzyskana w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem CDLQI  
MID – najmniejsza istotna różnica (*minimal important difference*)

<sup>#</sup> Wartość MID jest najmniejszą zmianą w ocenie danego instrumentu oceny liczbowej np. liczby punktów w skali CDLQI, która wykazuje istotność kliniczną. Połowa wartości SD jest najmniejszą wykrywalną różnicą zmian w ocenie jakości życia dla chorób przewlekłych. Z tego też względu dla omawianego punktu końcowego za MID przyjęto wartość  $0,5 \times 5 = 2,5$  (średnia zmiana CDLQI po 12-tyg. okresie leczenia względem wartości wyjściowych  $\geq$  MID). Wartość w oparciu o publikację *Lewis-Jones 1995*<sup>1</sup> dotyczącą omawianego kwestionariusza CDLQI

Analizując wyniki badania *Paller 2008* można stwierdzić, że po 12-tygodniach leczenia różnica średnich zmian w ocenie jakości życia w skali CDLQI wynosi 2,3 (95% CI: 0,85; 3,75). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść etanerceptu. Zarówno w grupie ETA, jak i w grupie PL

1 Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995;132:942-9.

osiągnęli minimalną znaczącą klinicznie różnicę (MID) tj. ETA = 5,4 vs PL = 2,5. Autorzy badania stwierdzają jednak, że analizując wartości mediany dla poszczególnych grup jedynie pacjenci z grupy etanerceptu faktycznie osiągnęli minimalnie istotną różnicę.

Autorzy podkreślają, iż wytłumaczeniem powyższych wyników mogą być dwie grupy wiekowe (dzieci oraz młodzież) oraz dwie wersje kwestionariusza (obrazkowa i pisana).

#### 5.4.4. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza PedsQL

Kwestionariusz ogólnej jakości życia *Pediatric Quality of Life* - PedsQL służy do oceny ogólnej jakości życia. Jest przeznaczony dla dzieci w wieku 4 lat; 5- 7 lat; 8 - 12 lat, młodzieży w wieku 13 - 17 lat oraz dla ich rodziców.

Kwestionariusz PedsQL zawierał 23 pytania, z których należało dokonać wyboru występowania problemu w ciągu ostatniego jednego miesiąca, podzielony był na 4 domeny:

- a. Funkcjonowanie w sferze fizycznej - 8 pytań (dotyczyły problemów z: przejściem o więcej niż jeden metr; bieganiem; uczestnictwem w aktywnej zabawie lub ćwiczeniach; podnoszeniem czegoś ciężkiego; samodzielnym braniem kąpieli lub prysznica; wykonywaniem porządkowych prac domowych; dolegliwościami bólowymi; brakiem energii);
- b. Funkcjonowanie w sferze emocjonalnej - 5 pytań (problemy z: odczuwaniem lęku lub strachu; smutku lub przygnębienia; złości; problemy ze snem; martwienie się tym, co z nim będzie);
- c. Funkcjonowanie społeczne - 5 pytań (problemy z: utrzymywaniem dobrych kontaktów z rówieśnikami; niechęcią rówieśników przyjaźnienia się z nim; dokuczaniem ze strony rówieśników; niemożnością robienia rzeczy, które mogą robić rówieśnicy; dotrzymaniem kroku rówieśnikom);
- d. Funkcjonowanie w szkole - 5 pytań (problemy z: uważaniem na lekcji; zapominaniem o różnych rzeczach; nadążaniem z zadaniami szkolnymi; opuszczaniem szkoły z powodu złego samopoczucia; opuszczaniem szkoły z powodu wizyt u lekarza lub pobytu w szpitalu).

Wartość wskaźnika PedsQL jest sumą punktów z odpowiedzi na każde pytanie kwestionariusza (0-100), gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszą jakość życia pacjentów.

W badaniu *Paller 2008* jakość życia za pomocą kwestionariusza PedsQL oceniano na wejściu oraz w 12. tyg. badania. Dzieci w wieku od 4. do 7. r.ż. wypełniały wersje kwestionariusza z pomocą rodziców lub prawnych opiekunów, natomiast pacjenci w wieku od 8. do 17. r.ż. wypełniały kwestionariusz bez pomocy rodziców.

W badaniu *Paller 2008* jako punkt końcowy oceniano średnią całkowitą liczbę punktów w skali PedsQL na początku badania oraz po 12-tygodniowym okresie leczenia. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Średnia całkowita liczba punktów w skali PedsQL na początku badania oraz po 12-tyg. leczeniu; ETA vs PL (Paller 2008)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia całkowita liczba punktów w skali PedsQL w okresie wyjściowym (SD)	Średnia całkowita liczba punktów w skali PedsQL po 12 tyg. (SD)
<b>Paller 2008 (II A)</b>	<b>ETA</b>	106	74,8 (17,8)	81,7
	<b>PL</b>	105	76,1 (16,9)	79,8

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Autorzy niniejszego raportu nie mogli przeprowadzić dalszych obliczeń statystycznych dla porównania ETA vs PL z uwagi na niewystarczającą ilość danych liczbowych (brak SD lub p).

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że zarówno na początku badania, jak również po zastosowanym 12-tygodniowym okresie leczenia nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyniki w porównywanych grupach (ETA vs PL) po 12-tygodniowym okresie leczenia nieznacznie wzrosły, świadcząc o nieznacznej poprawie jakości życia w ocenie kwestionariusza PedsQL (81,7 vs 79,8).

#### 5.4.4.1. Średnia zmiana liczby punktów w skali PedsQL po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych

W próbie klinicznej Paller 2008 analizowano również średnią zmianę całkowitej liczby punktów w skali PedsQL po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali PedsQL po 12-tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; ETA vs PL (Paller 2008)**

Badanie	MID# [0,5 x SD]	Interwencja	N	Średnia zmiana PedsQL <sup>^</sup> po 12 tyg. względem wartości wyjściowych (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
<b>Paller 2008 (II A)</b>	<b>4,4</b>	<b>ETA</b>	106	6,8 (17,6)	3,0 (-0,88; 6,88)
		<b>PL</b>	105	3,8 (10,1)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Całkowita liczba punktów uzyskana w ocenie jakości życia mierzona kwestionariuszem PedsQL

MID – najmniejsza istotna różnica (*minimal important difference*)

# Wartość MID jest najmniejszą zmianą w ocenie danego instrumentu oceny liczbowej np. liczby punktów w skali PedsQL, która wykazuje istotność kliniczną. Połowa wartości SD jest najmniejszą wykrywalną różnicą zmian w ocenie jakości życia dla chorób przewlekłych. Z tego też względu dla omawianego punktu końcowego za MID przyjęto wartość  $0,5 \times 8,8 = 4,4$  (średnia zmiana PedsQL po 12-tyg. okresie leczenia względem wartości wyjściowych  $\geq$  MID). Wartość w oparciu o publikację Varni 2003<sup>2</sup> dotyczącą omawianego kwestionariusza PedsQL

<sup>2</sup> Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329-41.



Analizując wyniki badania *Paller 2008* można stwierdzić, że po 12-tygodniach leczenia różnica średnich zmian w ocenie jakości życia w skali PedsQL wynosi 3,0 (95% CI: -0,88; 6,88). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy badania podkreślają, iż wytłumaczeniem powyższego wyniku może być fakt, iż kwestionariusz jakości życia PedsQL nie jest skalą wystarczająco czułą oraz dopasowaną do oceny jakości życia dzieci z łuszczycą.

#### 5.4.5. Kwestionariusz *The Stein Impact on Family Scale*

Kwestionariusz *Stein Impact on Family Scale* ocenia obserwowane skutki choroby i jej leczenia na funkcjonowanie rodziny pacjentów.

Kwestionariusz *Stein Impact on Family Scale* zawiera 24 pytania podzielone na 4 domeny: obciążenie finansowe (*financial burden*), skutki społeczne (*social impact*), osobiste zaangażowanie (*personal strain*) oraz zdolność planowania i organizacji czasu (*mastery of coping strategies*).

Maksymalna liczba punktów uzyskana w ww. skali wynosi 60 punktów (wartość minimalna = 15 punktów). Wysokie wyniki wskazują na mniejszy wpływ choroby na funkcjonowanie rodziny. Ankieta jest wypełniana przez rodziców lub prawnych opiekunów.

W badaniu *Paller 2008* kwestionariusz *Stein Impact on Family Scale* oceniano na wejściu oraz w 12. tyg. badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Ocena wpływu choroby na sytuację rodziny - kwestionariusz *Stein Impact on Family Scale*; ETA vs PL (*Paller 2008*)**

Wyniki	
<b>Kwestionariusz <i>Stein Impact on Family Scale</i></b>	<p>Na podstawie danych przedstawionych przez autorów eksperymentu można stwierdzić, iż liczba punktów uzyskana w skali <i>Stein Impact on Family Scale</i> utrzymywana była na stałym poziomie.</p> <p>Średnia całkowita liczba punktów <i>Stein Impact on Family Scale</i> uzyskana w okresie wyjściowym wyniosła 46,3 dla grupy etanerceptu oraz 46,1 dla grupy placebo (wyniki bardzo zbliżone do siebie).</p> <p>Po 12-tygodniowym okresie leczenia średnia całkowita liczba punktów wg ww. skali wyniosła 48,2 dla ETA oraz 47,4 dla PL. Pomiedzy grupami nie odnotowano różnic w ocenie omawianego punktu końcowego.</p>

#### 5.4.6. Skala *Harter Self-Perception Profile for Children*

Skala *Self-Perception Profile for Children* (SPP-C) opracowana przez *Susan Harter* mierzy poczucie własnej wartości w relacjach społecznych. Powyższy kwestionariusz ma szerokie zastosowanie w sferze psychologicznej oraz nie jest zaprojektowany do oceny konkretnej jednostki chorobowej.

Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 4, przy czym wyższe wyniki wskazują lepszą samoocenę. W badaniu Paller 2008 kwestionariusz Harter Self-Perception Profile for Children oceniano na wejściu oraz w 12. tyg. badania za pomocą dwóch wersji kwestionariusza dostosowanego do wieku (od 7. do 12. r.ż. oraz od 13. do 17. r.ż.).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Ocena wpływu choroby na sytuację rodziny - kwestionariusz Harter Self-Perception Profile for Children; ETA vs PL (Paller 2008)**

Wyniki	
<b>Kwestionariusz Harter Self-Perception Profile for Children</b>	<p>Na podstawie danych przedstawionych przez autorów eksperymentu można stwierdzić, iż liczba punktów uzyskana w skali Harter Self-Perception Profile for Children utrzymywana była na stałym poziomie.</p> <p>Na podstawie badania Paller 2008 można stwierdzić, o braku różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami ETA vs PL w ocenie wg ww. skali dla analizowanego okresu leczenia (12 tyg.).</p>

## 5.5. Bezpieczeństwo (12 tyg.)

We włączonym eksperymencie Paller 2008 w analizie bezpieczeństwa dla pierwszych 12 tygodni leczenia (etap I) uwzględniono dane dotyczące: rezygnacji z leczenia (ogółem oraz z powodu działań niepożądanych).

Odnotowane działania niepożądane (tj. poważne działania niepożądane, infekcje, poważne infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, choroby nowotworowe) nie zostały przedstawione z wyszczególnieniem na konkretne dane ilościowe osobno dla 12-tygodniowego okresu leczenia (dane przedstawiono ogólnie oraz opisowo – rozdział 5.5.2), a jedynie po całym okresie leczenia tj. po 48 tyg. Wszystkie analizowane działania niepożądane oraz infekcje były pogrupowane zgodnie z *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Poziomy toksyczności analizowano według *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2.0)*.

W badaniu Paller 2008 analiza odnotowanych działań niepożądanych po trzech fazach badania (po 48 tygodniach leczenia) została przeprowadzona w oparciu o skorygowany wskaźnik częstości zdarzeń przedstawiony na 100-pacjento-lat (*exposure-adjusted event rate per 100-patient-years*) oraz liczbę odnotowanych zdarzeń niepożądanych. Odnaleziono również jednostkowe informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych występujących po II i III fazie badania. Wyniki oceny bezpieczeństwa zostały przedstawione w kolejnych rozdziałach analizy tj. faza II – rozdział 6.1.4 faza III – rozdział 6.2.5; dane łączne do 48 tyg. – rozdział 6.3.

Dostępne są również dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w trwającym do 2 lat rozszerzeniu 48-tygodniowego badania (badanie *extension* – rozdział 6.4.4) u 181 dzieci z łuszczycą plackowatą.

Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściło się w zakresie 1,6 µg/ml do 2,1 µg/ml w tygodniach 12, 24 i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym

zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu <sup>3</sup>.

### 5.5.1. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej *Paller 2008* analizowano częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz częstość rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych po 12-tygodniowym okresie obserwacji. Okres obserwacji jest równy okresowi leczenia. Wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT. Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

**Tabela 21.**  
**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji: 12 tyg.; ETA vs PL (Paller 2008)**

Badanie	Rezygnacje z badania	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Paller 2008 (II A)</i>	Ogółem	ETA	12 tyg.	106	1 (0,94*)	0,49 (0,008; 9,59)#
		PL		105	2 (1,90*)	
	Z powodu działań niepożądanych	ETA		106	1 (0,94*)	7,32 (0,15; 368,90)^
		PL		105	0 (0)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

#Obliczono metodą M-H

Z powyższych danych wynika, iż częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie ETA jest zbliżona do tego odsetka w grupie PL (w grupie PL nie wystąpiły jednak rezygnacje z badania z powodu AEs). Dodatkowo, należy mieć na uwadze, iż powyższe odsetki są stosunkowo niskie i nie przekraczają 2%.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z powodu działań niepożądanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia nie wykazują znamienności statystycznej.

### 5.5.2. Działania niepożądane

Autorzy analizowanej próby klinicznej *Paller 2008* nie przedstawili danych dla odnotowanych działań niepożądanych osobno dla pierwszych 12 tygodni leczenia ETA lub PL. Podano jedynie, iż reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodnym oraz umiarkowane oraz przemijające. W 12-tygodniowym okresie leczenia nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

<sup>3</sup> Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Enbrel®

---

Istotnym jest jednak fakt, iż po 48-tygodniowym okresie leczenia nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy, zdarzeń demielinizacyjnych (szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.3)

## **6. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ETANERCEPTU W LECZENIU DZIECI I MŁODZIEŻY Z ŁUSZCZYCĄ ZWYKŁĄ (PLACKOWATĄ)**

W poprzednim rozdziale zostały omówione wyniki I etapu leczenia badania *Paller 2008* (pierwsze 12 tygodni leczenia, w którym bezpośrednio porównywano ETA z PL oraz zastosowano randomizację oraz podwójne maskowanie próby).

Poniżej zostaną zaprezentowane wyniki II oraz III etapu leczenia włączonego badania *Paller 2008*, jak również długoterminowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu w oparciu o badanie *extension* (do 96 tyg.), będące kontynuacją eksperymentu *Paller 2008* (badanie *Paller 2008-extension*).

Autorzy raportu przedstawili również dane dotyczące bezpieczeństwa dla całego okresu leczenia (wyniki łączne dla etapów I, II oraz III) uwzględnionego w badaniu *Paller 2008* (okres leczenia trwający 48 tygodni).

### **6.1. Etap II (od 13. do 36. tyg. leczenia)**

Wyniki etapu II badania *Paller 2008* nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu z uwagi na brak grupy kontrolnej placebo (wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w schemacie *open-label*).

Do 24-tygodniowego II etapu badania (od 13. do 36 tyg. leczenia) włączono 208 pacjentów: 105 pacjentów, którzy pierwotnie byli poddani procesowi randomizacji do grupy etanerceptu podawanego przez 12 tyg. w schemacie podwójnego maskowania, a teraz otrzymują przez okres kolejnych 24 tyg. etanercept w schemacie *open-label* (ETA-ETA) oraz 103 pacjentów, którzy pierwotnie byli w grupie placebo, a teraz przez okres kolejnych 24 tyg. będą otrzymywać etanercept (PL-ETA).

Analiza skuteczności zostanie przedstawiona w oparciu o ocenę takich punktów końcowych jak: PASI 50, PASI 75, PASI 90, sPGA, jakość życia w skali CDLQI w dwóch punktach czasowych: w 24. tygodniu (od 13. tyg. do 24. tyg.) oraz w 36. tygodniu (od 13. tyg. do 36. tyg.).

#### **6.1.1. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI**

We włączonej próbie klinicznej *Paller 2008* poddano ocenie liczby i odsetki pacjentów, u których w 24. i 36. tygodniu leczenia (licząc od początku badania *Paller 2008*) zaobserwowano co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI. Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie PASI 50, PASI 75, PASI 90 dla dwóch okresów obserwacji: 24. oraz 36 tydzień leczenia ETA (Paller 2008)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	n	%
Paller 2008 (II A)	PASI 50	ETA-ETA <sup>1</sup>	12 tyg.^	105	92*	88%
		PL-ETA <sup>2</sup>		103	80*	78%
	PASI 75	ETA-ETA <sup>1</sup>		105	72	69%
		PL-ETA <sup>2</sup>		103	64	62%
	PASI 90	ETA-ETA <sup>1</sup>		105	39*	37%
		PL-ETA <sup>2</sup>		103	37*	36%
	PASI 50	ETA-ETA <sup>3</sup>	24 tyg.^ ^	105	91*	87%
		PL-ETA <sup>4</sup>		103	89*	86%
	PASI 75	ETA-ETA <sup>3</sup>		105	71*	68%
		PL-ETA <sup>4</sup>		103	67*	65%
	PASI 90	ETA-ETA <sup>3</sup>		105	43*	41%
		PL-ETA <sup>4</sup>		103	39*	38%

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

1 – ETA przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 12 tyg. (*open-label*)

2 – PL przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 12 tyg. (*open-label*)

3 – ETA przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 24 tyg. (*open-label*)

4 – PL przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 24 tyg. (*open-label*)

^ Od 13. do 24. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

^ ^ Od 13. do 36. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 50, PASI 75, PASI 90) były zbliżone pomiędzy grupą ETA-ETA a PL-ETA dla obu analizowanych okresów obserwacji (leczenia).

Częstość występowania poprawy stanu skóry o co najmniej 50% w 24. tygodniu badania oscylowała w granicach od 78% dla PL-ETA do 88% dla ETA-ETA. W 36 tyg. w grupie ETA-ETA odpowiedź na leczenie PASI 50 spadała o 1% (87%), natomiast w grupie PL-ETA wzrosła do wartości 86%.

W 24. tygodniu odpowiedź PASI 75 uzyskało 69% pacjentów z grupy ETA-ETA oraz 62% pacjentów z grupy PL-ETA. Odpowiedź na leczenie PASI 75 utrzymywała się do 36 tyg. (ETA-ETA: 68% vs PL-ETA: 65%).

Z powyższych danych wynika, iż stosowanie etanerceptu przez okres kolejnych 24-tygodni jest skuteczną terapią w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90) jest utrzymywana na stałym poziomie w grupie, która od początku przyjmuje etanercept, natomiast w grupie pierwotnie otrzymującej placebo odsetki

odpowiedzi na leczenie wzrosły i osiągnęły zbliżony poziom do grupy ETA-ETA.

Należy podkreślić, iż w 24. tygodniu badania 2 z 10 pacjentów z grupy PL-ETA oraz 5 z 16 pacjentów z grupy ETA-ETA nie uzyskało odpowiedzi PASI 50 (przeszło do dodatkowej terapii miejscowej kortykosteroidami), jednak uzyskało odpowiedź PASI 75 w 36 tyg., tym samym zostali uwzględnieni w tej analizie danych.

### 6.1.2. Odpowiedź sPGA (*static Physician's Global Assessment*)

W badaniu *Paller 2008* oceniano poziom nasilenia choroby, określony przez lekarzy (*static Physician's Global Assessment*) w 24. oraz w 36. tygodniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź sPGA 0/1 dla dwóch okresów obserwacji: 24. oraz 36. tydzień leczenia ETA (*Paller 2008*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n	%
<i>Paller 2008</i> (II A)	ETA-ETA <sup>1</sup>	12 tyg. <sup>^</sup>	105	60	57%
	PL-ETA <sup>2</sup>		103	58	56%
	ETA-ETA <sup>3</sup>	24 tyg. <sup>^^</sup>	105	56	53%
	PL-ETA <sup>4</sup>		103	58	56%

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

1 – ETA przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 12 tyg. (*open-label*)

2 – PL przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 12 tyg. (*open-label*)

3 – ETA przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 24 tyg. (*open-label*)

4 – PL przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 24 tyg. (*open-label*)

<sup>^</sup>Od 13. do 24. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania *Paller 2008*

<sup>^^</sup>Od 13. do 36 tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania *Paller 2008*

Z powyższych danych wynika, iż zarówno dla obu analizowanych okresów obserwacji odsetki pacjentów, którzy uzyskali wynik *clear* lub *almost clear* były do siebie zbliżone (ponad 50%).

Istotnym jest fakt, że dla pierwszych 12 tyg. leczenia (etapu I badania) odpowiedź na leczenie w grupie etanerceptu również wynosiła ponad 50%. A zatem dla grupy ETA-ETA pacjenci utrzymali ww. odpowiedź na leczenie na stałym poziomie, natomiast pacjenci z grupy PL-ETA uzyskali wartości zbliżone.

Powyższe wyniki świadczą o wysokiej skuteczności etanerceptu podawanego w dawce 0,8 mg/kg masy ciała raz w tygodniu w populacji pacjentów pediatrycznych z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

### 6.1.3. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI

W badaniu *Paller 2008* jako punkt końcowy oceniano średnią procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI w 36. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Średnia procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI w 36. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (Paller 2008)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia poprawa w skali CDLQI w %
Paller 2008 (II A)	ETA-ETA <sup>1</sup>	24 tyg. <sup>^</sup>	105	63%
	PL-ETA <sup>2</sup>		103	59%

1 – ETA przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 24 tyg. (*open-label*)

2 – PL przez pierwsze 12 tyg. (*double-blind*) + ETA przez kolejne 24 tyg. (*open-label*)

<sup>^</sup> Od 13. do 36 tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż długoterminowe stosowanie etanerceptu w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą wpływa na poprawę ich jakości życia w ocenie kwestionariusza CDLQI.

W grupie pierwotnie przyjmującej etanercept średnia procentowa poprawa jakości życia wzrosła z 52% (dla 12. tygodnia) do 63% (dla 36. tygodnia). Istotnym jest fakt, iż w grupie pierwotnie przypisanej do grupy placebo, gdzie omawiany punkt końcowy wyniósł 18%, w 36. tygodniu osiągnął wartość wynoszącą 59%, świadcząc tym samym o istotnej poprawie jakości życia omawianej grupy pacjentów.

#### 6.1.4. Bezpieczeństwo

W przypadku II etapu leczenia uwzględnionego w badaniu Paller 2008, gdzie wszyscy pacjenci (N = 208) otrzymywali etanercept (*open-label*) przez 24 tyg. (od 13 do 36 tyg.), odnotowano łącznie 11 rezygnacji z badania.

Szczegóły dotyczące przepływu pacjentów w omawianym etapie badania w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Opis utraty pacjentów w II etapie badania Paller 2008**

Badanie	Parametr	Etap II: wszyscy pacjenci otrzymują ETA (N = 208)	
		ETA-ETA	PL-ETA
Paller 2008# (II A)	Liczba pacjentów, N	105	106
	Ukończenie etapu II, n/N	75/105	63/103
	Liczba pacjentów, która zrezygnowała, n/N	5/105	6/103
	Powody rezygnacji, n	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: n = 2</li> <li>• wycofanie zgody: n = 2</li> <li>• utrata z <i>follow-up</i>: 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: n = 3</li> <li>• wycofanie zgody: n = 2</li> <li>• utrata z <i>follow-up</i>: 1</li> </ul>
	Liczba pacjentów, włączona do leczenia miejscowego, n/N	25*/105	34 <sup>^</sup> /103

#Dotyczy etapu II badania

\* 1 pacjent utracony z *follow-up*;

<sup>^</sup> 1 pacjent zrezygnował z powodu *noncompliance*

W czasie II etapu badania Paller 2008 (wyniki w 36. tygodniu badania) u jednego pacjenta



w wieku 14 lat odnotowano poważne działania niepożądane inne niż infekcja tj. *removal of an ovary cyst*, w wyniku, czego ww. pacjent z grupy ETA-ETA zrezygnował z badania. Natomiast inny pacjent dla omawianego okresu leczenia zrezygnował z badania z powodu pogorszenia się choroby.

Autorzy publikacji *Paller 2008* przedstawili również dane dotyczące bezpieczeństwa bez spreycowania okresu, w jakim wymienione działania niepożądane miały miejsce:

- ✓ u 9-letniego pacjenta odnotowano wystąpienie poważnego zapalenia żołądka i jelit oraz odwodnienie, uznane przez badacza jako infekcja wymagająca hospitalizacji (leczenie etanerceptem było utrzymane) – uznane za AEs nie związane z zastosowanym leczeniem ETA;
- ✓ u 7-letniego pacjenta z współistniejącą astmą odnotowano wystąpienie poważną infekcją tj. lewostronne zapalenie płuc (uznane za AEs nie związane z zastosowanym leczeniem ETA). Zastosowano dożylnie podawanie antybiotyków, a leczenie etanerceptem zostało przerwane.

Istotnym jest fakt, iż wszystkie poważne działania niepożądane (rozpatrywane w kryteriach: infekcje oraz AE inne niż infekcje) ustąpiły. Nie odnotowano zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, przypadków gruźlicy czy zdarzeń demielinizacyjnych. U trzech pacjentów zaobserwowano wysokie stężenie hemoglobiny (3. stopnia wg NCI-CTC): u jednego przed terapią ETA, natomiast u dwóch chorych w czasie terapii ETA. W obu grupach nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych 4. stopnia toksyczności wg NCI-CTC.

## 6.2. Etap III (od 37. do 48. tyg. leczenia)

Etap III leczenia przedstawiony w próbie klinicznej *Paller 2008* dotyczył ponownie 12-tygodniowego (od 37. do 48. tyg.), podwójnie zaślepionego etapu badania (*withdrawl-retreatment period*), w którym przeprowadzono powtórny randomizację (*second randomized treatment*) do grupy ETA<sup>SRT</sup> (N = 69 pts) oraz do grupy PL<sup>SRT</sup> (N = 69). Do III fazy leczenia włączono tylko tych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI (tj. PASI 75 w 36 tyg.).

Wyniki etapu III (od 36. do 48. tyg.) badania *Paller 2008* nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu z uwagi na fakt, iż we wcześniejszym etapie badania (etap II) wszyscy pacjenci otrzymywali 24-tygodniowe leczenie etanerceptem oraz analizowano tylko tych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenia PASI.

Analiza efektywności klinicznej zostanie przedstawiona w oparciu o ocenę takich punktów końcowych jak: PASI 75, PGA, rezygnację z badania oraz profil działań niepożądanych. Okres obserwacji: 12 tygodni.

### 6.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do 12-tygodniowego III etapu leczenia (od 37. do 48. tyg. leczenia) uwzględnionego w badaniu *Paller 2008* włączono 138 pacjentów: 69 pacjentów do grupy ETA<sup>SRT</sup> oraz 69 pacjentów do grupy PL<sup>SRT</sup>.

Szczegółową charakterystykę pacjentów dla etapu *witdrawal-retreatment period* przedstawiono poniżej.

**Tabela 26.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do III etapu (od 37. do 48 tyg. leczenia): *witdrawal-retreatment period* (powtórna randomizacja) (Paller 2008)

Parametr	Paller 2008 (II A) <sup>^</sup>	
	<i>Witdrawal-Retreatment Period</i>	
	ETA <sup>SRT</sup>	PL <sup>SRT</sup>
Liczebność, N	69	69
Mediana wieku w latach, zakres	13,0 (5,0-17,0)	13,0 (4,0; 17,0)
Grupy wiekowe, n (%)	od 4 do 11 r.ż.	24 (35)
	od 12 do 17 r.ż.	45 (65)
Mężczyźni, n (%)	32* (46*)	36* (52*)
Kobiety, n (%)	37 (54)	33 (48)
Rasa, n (%)	Biała	54 (78)
	Czarna	6 (9)
	Hiszpańska	5 (7)
	Azjatycka	4 (6)
	Inna	0 (0)
Mediana masy ciała w kg, zakres	60,0 (21,8-131,5)	54,1 (17,7-123,2)
Mediana wzrostu w cm, zakres	158,8 (112,0-188,0)	157,2 (110,0-188,0)
Mediana czasu trwania łuszczycy w latach, zakres	5,3 (0,3-15,8)	5,9 (0,5-17,9)
Mediana % BSA, zakres	21,0 (10,0-83,7)	20,0 (10,0-90,0)
Mediana liczby punktów w skali PASI (zakres)	16,6 (12,0-42,3)	16,7 (12,2-51,6)
PGA ≥ 3 punkty, n (%)	67 (97)	69 (100)
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)	9 (13)	2 (3)
Wcześniejsze leczenie systemowe lub fototerapia, n (%)	42 (61)	36 (52)

<sup>^</sup>Etap III: *witdrawal-retreatment period* (second randomized treatment)

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych

SRT - second randomized treatment

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w rozdziale 5.2 dotycząca pierwszych 12 tygodni leczenia (etap I) wskazywała, iż porównywane grupy terapeutyczne (ETA vs PL) są do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz stanu zaawansowania choroby.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów, u których przeprowadzono proces powtórnej randomizacji wskazuje również homogenność porównywanych grup (ETA<sup>SRT</sup> vs PL<sup>SRT</sup>). 78% pacjentów było rasy białej z medianą wieku równą 13 lat, przy czym około 36% pacjentów stanowiły dzieci w wieku od 4. do 11. r.ż.

### 6.2.2. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
Charakterystyka interwencji dla III etapu leczenia uwzględnionego w badaniu Paller 2008\*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Okres obserwacji
Paller 2008* (II A)	ETA <sup>SRT</sup>	Etanercept podawany w dawce 0,8 mg/kg (maksymalna dozwolona dawka leku wyniosła 50 mg)	podskórnice, raz na tydzień	12 tyg. <sup>^</sup>
	PL <sup>SRT</sup>	Placebo podawane w schemacie identycznym jak substancja aktywna		

\*Etap III: *withdrawal-retreatment period (second randomized treatment)*

<sup>^</sup>Od 37. do 48 tyg. leczenia licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

W etapie III (*withdrawal-retreatment period*) pacjenci na okres 12 tyg. zostali poddani powtórnemu procesowi randomizacji do dwóch grup przyjmujących etanercept dawce 0,8 mg/kg masy ciała razy na tydzień (ETA<sup>SRT</sup>) lub do grupy przyjmującej placebo (PL<sup>SRT</sup>). Sposób podania: podskórnice w postaci zastrzyków. Powyższa faza była etapem, w którym zastosowano podwójne maskowanie (*double-blind*). Pacjenci, którzy w analizowanym okresie obserwacji (tj. od 37. do 48. tyg.) utracili odpowiedź PASI 75, mogli przejść do leczenia etanerceptem w schemacie *open-label (retreatment)*.

### 6.2.3. Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI

W publikacji Siegfried 2010, w której przedstawiono wyniki etapu III poddano ocenie liczby i odsetki pacjentów, u których w 48. tygodniu badania utrzymali co najmniej 75% poprawę stanu skóry zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI.

Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
Liczby i odsetki pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie PASI 75 (od 37. do 48 tyg.). (Paller 2008\*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n**	%**
Paller 2008* (II A)	ETA <sup>SRT</sup>	12 tyg. <sup>^</sup>	64	45	70%
	PL <sup>SRT</sup>		65	35	54%

\*Etap III: *withdrawal-retreatment period (second randomized treatment)*

\*\*Liczby i odsetki pacjentów, którzy utrzymali PASI 75 w analizowanym 12-tygodniowym podwójnie zaślepionym okresie leczenia w schemacie podwójnego zaślepienia;

<sup>^</sup> Od 37. do 48. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż dla analizowanego 12-tygodniowego okresu leczenia (od 37. do 48. tyg.), w którym pacjenci otrzymywali porównywane interwencje w postaci zamaskowanej (ETA<sup>SRT</sup> vs PL<sup>SRT</sup>), większy odsetek pacjentów powtórnie poddanych randomizacji do grupy ETA<sup>SRT</sup> utrzymała PASI 75 (70%) w porównaniu do tego odsetka z grupy PL<sup>SRT</sup> (54%).

Poniżej przedstawiono również dane dotyczące PASI 75 dla ETA<sup>SRT</sup> (wyniki łączne dla ETA<sup>SRT</sup> podawanego w postaci *double-blind* oraz *open-label*) oraz dla PL<sup>SRT</sup> (oddzielnie dla etapu *withdrawal* – etap zaślepiiony oraz *retreatment* – niez zaślepiiony). Wyniki przedstawiono w następujących tygodniach (licząc tygodnie od I etapu): 40. tydzień (okres obserwacji: 4 tygodnie), 44. tydzień (okres obserwacji: 8 tygodni) oraz 48. tydzień (okres obserwacji: 12 tygodni).

**Tabela 29.**  
**Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali lub utrzymali odpowiedź na leczenie PASI 75; etap III leczenia: od 37. do 48 tyg. (Paller 2008\*) – observed cases**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n	%
Paller 2008* (II A)	ETA <sup>SRT</sup>	4 tyg.^	68	55**	81%**
	PL <sup>SRT</sup> <i>withdrawal</i>		68	51	75%
	PL <sup>SRT</sup> <i>retreatment</i>		NA	NA	NA
	ETA <sup>SRT</sup>	8 tyg.^ ^	65	53**	82%**
	PL <sup>SRT</sup> <i>withdrawal</i>		54	41	76%
	PL <sup>SRT</sup> <i>retreatment</i>		15	4	27%
	ETA <sup>SRT</sup>	12 tyg.^ ^ ^	65	52**	80%**
	PL <sup>SRT</sup> <i>withdrawal</i>		40	34	85%
	PL <sup>SRT</sup> <i>retreatment</i>		28	10	36%

\*Etap III: *withdrawal-retreatment period (second randomized treatment)*

\*\*Pacjenci, otrzymujący etanercept w schemacie *double-blind (withdrawal)*, jak również w schemacie *open-label (retreatment)*, którzy uzyskali PASI 75;

^ Od 37. do 40. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

^ ^ Od 37. do 44. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

^ ^ ^ Od 37. do 48. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania Paller 2008

NA – *not applicable* – nie dotyczy

W grupie pacjentów, otrzymujących etanercept w postaci *double-blind* lub *open-label* 80% (52/65; *observed data*) utrzymała lub uzyskała odpowiedź PASI 75 dla 12-tygodniowego okresu leczenia III etapu badania Paller 2008 (od 37. do 48. tyg.).

Na podstawie danych dla omawianego etapu można stwierdzić, iż oceniana interwencja (etanercept) jest terapią bardzo skuteczną w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 w populacji pacjentów pediatrycznych.

Należy podkreślić, iż spośród 29 pacjentów z grupy PL<sup>SRT</sup>, które w omawianym okresie leczenia (12 tygodni) utraciły odpowiedź PASI 75 i przeszły do fazy *retreatment* (powtórne leczenie

etanerceptem), u 10/28 (36%; 1 pacjent – *missing data*) uzyskano ponowną odpowiedź PASI 75 (między 4. a 8. tyg.), tym samym zostali uwzględnieni w tej analizie danych.

#### 6.2.4. Odpowiedź PGA (*Physician's Global Assessment*)

W publikacji *Siegfried 2010*, w której przedstawiono wyniki III etapu leczenia badania *Paller 2008* oceniano poziom nasilenia choroby, określony przez lekarzy (*Physician's Global Assessment*) dla 12-tygodniowego okresu leczenia (od 37. do 48. tyg.). Ocenianym punktem końcowym jest odsetek pacjentów, którzy po 12-tygodniowym okresie leczenia uzyskali 0 punktów (*clear* = brak oznak choroby) lub maksymalnie 1 punkt (*almost clear* = zmiany w niewielkim stopniu). Wyniki przedstawiono w następujących tygodniach (licząc tygodnie od etapu I): 40. tydzień (okres obserwacji: 4 tygodnie), 44. tydzień (okres obserwacji: 8 tygodni) oraz 48. tydzień (okres obserwacji: 12 tygodni).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła lub została utrzymana odpowiedź PGA 0/1; etap III badania: od 37. do 48. tyg. (*Paller 2008\**) – *observed cases***

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n	%	
<i>Paller 2008*</i> (II A)	ETA <sup>SRT</sup>	4 tyg. <sup>^</sup>	67	46**	69%**	
	PL <sup>SRT</sup>		<i>withdrawal</i>	68	41	60%
			<i>retreatment</i>	NA	NA	NA
	ETA <sup>SRT</sup>	8 tyg. <sup>^^</sup>	65	42**	65%**	
	PL <sup>SRT</sup>		<i>withdrawal</i>	54	31	57%
			<i>retreatment</i>	15	5	33%
	ETA <sup>SRT</sup>	12 tyg. <sup>^^^</sup>	65	38**	58%**	
	PL <sup>SRT</sup>		<i>withdrawal</i>	40	27	68%
			<i>retreatment</i>	28	8	29%

\*Etap III: *withdrawal-retreatment period (second randomized treatment)*

\*\*Pacjenci, otrzymujący etanercept w schemacie *double-blind (withdrawal)*, jak również w schemacie *open-label (retreatment)*, którzy uzyskali PASI 75;

<sup>^</sup>Od 37. do 40. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania *Paller 2008*

<sup>^^</sup>Od 37. do 44. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania *Paller 2008*

<sup>^^^</sup>Od 37. do 48. tyg. leczenia, licząc tygodnie od początku badania *Paller 2008*

NA – *not applicable* – nie dotyczy

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż większość pacjentów utrzymała odpowiedź PGA 0/1 dla zadanego okresu leczenia.

Wyniki III etapu badania *Paller 2008* (wyniki dla 48. tygodnia) wskazują, iż 58% pacjentów otrzymujących etanercept (zarówno w schemacie *double-blind*, jak i *open-label*) uzyskało lub utrzymało odpowiedź PGA 0/1. Dla wszystkich analizowanych punktów czasowych

(40. tydzień, 44. tydzień oraz 48. tydzień) odsetki w grupie pacjentów leczonych etanerceptem były na stały poziomie (65% - 69%), wskazując na wysoką skuteczność ocenianej interwencji w ocenie omawianego punktu końcowego.

Powyższe wyniki świadczą o wysokiej skuteczności etanerceptu podawanego w dawce 0,8 mg/kg masy ciała raz w tygodniu w populacji pacjentów pediatrycznych z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

### 6.2.5. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa dla III etapu badania *Paller 2008* przedstawiono z uwzględnieniem takich punktów końcowych: rezygnacja z badania oraz działania niepożądane (ogółem, poważne, prowadzące do rezygnacji, występujące u  $\geq 5\%$ , reakcje w miejscu wstrzyknięcia).

Profil działań niepożądanych podczas III etapu badania *Paller 2008* (*withdrawal-retreatment period*) wskazuje, iż leczenie etanerceptem jest terapią bardzo dobrze tolerowaną oraz bezpieczną w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji oraz działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania. Zaobserwowane działania niepożądane są zbliżone do działań niepożądanych odnotowanych podczas pierwszych 12 tyg. leczenia (etap I).

#### 6.2.5.1. Rezygnacje z badania

Do III etapu badania *Paller 2008* włączono 138 pacjentów (69 pacjentów do grupy etanerceptu oraz 69 pacjentów do grupy placebo). Protokół tej fazy eksperymentu dopuszczał włączenie jedynie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie PASI 75. Wskutek błędu (*in error*) do tego etapu włączono oraz poddano procesowi powtórnej randomizacji 8 pacjentów (4 pts do grupy placebo oraz 4 pts do grupy etanerceptu), jednakże 6 z nich uzyskało co najmniej 70% poprawę stanu skóry wg kryteriów PASI. A zatem jedynie 94% (65 pacjentów z 69 z grupy placebo oraz 65 pacjentów z 69 z grupy etanerceptu) pacjentów rozpoczynających leczenie w III etapie badania *Paller 2008* miało odpowiedź PASI 75.

Szczegóły dotyczące przepływu pacjentów w omawianym etapie badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Opis utraty pacjentów podczas III etapu (od 37. do 48 tyg.) badania Paller 2008**

Badanie	Parametr	Etap III (second randomized treatment ) N = 138	
		ETA <sup>SRT</sup>	PL <sup>SRT</sup>
Paller 2008# (II A)	Liczba pacjentów, N	69	69
	Liczba pacjentów, którzy na wejściu etapu III miało odpowiedź PASI 75, n/N	65/69	65/69
	Liczba pacjentów, która zrezygnowała z badania, n/N	1/69	-
	Powody rezygnacji, n	▪ Utrata z <i>follow-up</i> : 1	-
	Liczba pacjentów, która ukończyła etap w fazie <i>withdrawal</i> , n (%)	55 (81)**	40 (58)
	Liczba pacjentów, która została włączona i ukończyła do fazy <i>retreatment</i> , n/N	13 (19)	29 (42)

#Etap III: *withdrawal-retreatment period (second randomized treatment)*

\*\* U 8 pacjentów wystąpił nawrót choroby i nie zostali włączeni do fazy *retreatment*

#### 6.2.5.2. Działania niepożądane

W publikacji *Siegfried 2010* przedstawiono dane dotyczące omawianych działań niepożądanych występujące w III etapie badania *Paller 2008*. Wyniki omawianego punktu końcowego zostały podzielone na dwa okresy. Pierwszy, w którym pacjenci otrzymywali etanercept lub placebo w schemacie podwójnego zaślepienia (*double-blind, placebo-controlled withdrawal phase*). Drugi okres dotyczył tych pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie i przeszli do powtórnego leczenia etanerceptem w schemacie *open-label (open-label retreatment phase)*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 32.**  
Działania niepożądane występujące w III etapie (*double-blind, placebo-controlled withdrawal phase*)<sup>^</sup>: ETA<sup>SRT</sup> vs PL<sup>SRT</sup> (Paller 2008)

Badanie	Działania niepożądane	ETA <sup>SRT</sup> [N = 68]	PL <sup>SRT</sup> [N = 69]	
Paller 2008# (II A)	Działania niepożądane ogółem*, n (%)	36 (52,9)	32 (46,4)	
	Poważne działania niepożądane**, n (%)	0 (0)	0 (0)	
	Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji, n (%)	0 (0)	0 (0)	
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	1 (1,5)	1 (1,4)	
	<b>Działania niepożądane występujące u ≥ 5%</b>			
	Zapalenie nosogardła, n (%)	7 (10,3)	2 (2,9)	
	Ból głowy, n (%)	6 (8,8)	2 (2,9)	

# Etap III - *withdrawal-retreatment period (second randomized treatment)*

N – całkowita liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku;

<sup>^</sup>Pacjenci włączeni do fazy *withdrawal*, w której otrzymywali zamaskowane postacie porównywanych leków

AE – działanie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE – poważne działanie niepożądane (*serious adverse event*)

\* ≥ 1 AE; \*\* ≥ 1 SAE

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych (≥ 1 AE) były zbliżone w ramach porównywanych grup (ETA<sup>SRT</sup> vs PL<sup>SRT</sup>) i wynosiły około 50% (52,9% vs 46,4%). Należy podkreślić, iż dla omawianego okresu leczenia (etap III, etap *withdrawal*) nie odnotowano w dalszym ciągu poważnych działań niepożądanych, jak również działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji. Najczęściej występowały takie działania niepożądane jak: zapalenie nosogardła (10,3% vs 2,9%) czy bóle głowy (8,8% vs 2,9%).

**Tabela 33.**  
Działania niepożądane występujące w fazie III (*open-label retreatment phase*)<sup>^</sup>: ETA (Paller 2008)

Badanie	Działania niepożądane	ETA [N = 42]
Paller 2008# (II A)	Działania niepożądane ogółem*, n (%)	18 (42,9)
	Poważne działania niepożądane**, n (%)	0 (0)
	Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji, n (%)	0 (0)
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	1 (2,4)
	<b>Działania niepożądane występujące u ≥ 5%</b>	
	Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	6 (14,3)
	Zapalenie zatok, n (%)	3 (7,1)

# Etap III

N – całkowita liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku;

<sup>^</sup>42 pacjentów włączonych do fazy *retreatment*, w której wszyscy otrzymywali etanercept w schemacie *open-label*: 12 chorych wcześniej otrzymywało zamaskowany etanercept oraz 30 zamaskowaną substancję placebo.

AE – działanie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE – poważne działanie niepożądane (*serious adverse event*)

\* ≥ 1 AE; \*\* ≥ 1 SAE



Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość odnotowanych działań niepożądanych ( $\geq 1$  AE) utrzymywały się na stałym poziomie między 40% - 50%. Również dla tego etapu leczenia, gdzie wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept, nie wystąpiły poważne działania niepożądane czy działania niepożądane prowadzące do rezygnacji. Najczęściej występowały takie działania niepożądane jak: infekcje górnych dróg oddechowych (14,3%) oraz zapalenia zatok (7,1%).

### 6.3. Dane dotyczące bezpieczeństwa (do 48 tyg.)

W próbie klinicznej *Paller 2008* poddano ocenie częstość wystąpienia działań niepożądanych w całkowitym okresie leczenia obejmującym wszystkie trzy etapy (łącznie 48 tygodni). Przedstawiona w publikacji analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o skorygowany wskaźnik częstości zdarzeń przedstawiony na 100-pacjento-lat (*exposure-adjusted event rate per 100-patient-years*) oraz liczbę odnotowanych zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak danych w postaci liczb i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane działania niepożądane, autorzy raportu nie mogli przeprowadzić obliczeń statystycznych.

Autorzy badania *Paller 2008* zaznaczyli, iż podczas 12-tygodniowego, podwójnie zaślepionego okresu leczenia nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych ani infekcji. W II etapie (*open-label*) u 2 pacjentów odnotowano 3 działania niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem (zakaźne zapalenie żołądka i jelit i odwodnienie z tym związane oraz łagodny guz jajnika) oraz dodatkowo 1 poważne działanie niepożądane w grupie ETA– zapalenie płuc (pacjent przerwał terapię i został wyleczony).

Natomiast w całym 48-tygodniowym okresie leczenia w analizowanej populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy ani zdarzeń demielinizacyjnych.

Wszystkie analizowane działania niepożądane oraz infekcje były pogrupowane zgodnie z *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Poziomy toksyczności analizowano według *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2.0)*.

Szczegółowe dane dla 48-tygodniowego okresu leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
Działania niepożądane przedstawione w postaci skorygowanego wskaźnika częstości zdarzeń/100-pacjento-lat oraz liczby zdarzeń; 48 tygodni.; ETA vs PL\* (Paller 2008)

Badanie	Działania niepożądane	ETA [N = 210]		PL [N = 105]	
		Liczba AEs	Skorygowany wskaźnik częstości zdarzeń/100-pacjento-lat	Liczba AEs	Skorygowany wskaźnik częstości zdarzeń/100-pacjento-lat
Paller 2008 (II A)	<b>Działania niepożądane ogółem</b>	914	554,5	144	765,4
	<b>AEs, u których skorygowany wskaźnik częstości zdarzeń <math>\geq</math> 10 zdarzeń/100-pacjento-lat</b>				
	Infekcje górnych dróg oddechowych	90	54,6	13	69,1
	Ból głowy	54	32,8	18	95,7
	Zapalenie nosogardła	52	31,5	10	53,2
	Grypa	23	14,0	3	15,9
	Paciorkowcowe zapalenie gardła	22	13,3	1	5,3
	Kaszel	20	12,1	2	10,6
	Ból gardła i krtani	20	12,1	6	31,9
	Wymioty	20	12,1	2	10,6
	Zatkany nos	17	10,3	3	15,9
	Brodawczak skóry (skin papilloma)	16	9,7	0	0
	Zapalenie gardła	11	6,7	5	26,6
	Nudności	12	7,3	3	15,9
	Wirusowy nieżyt żołądka i jelit	12	7,3	3	15,9
	Ból w nadbrzuszu	11	6,7	2	10,6
	Biegunka	7	4,2	4	21,3
	Zapalenie ucha środkowego	8	4,9	2	10,6
	Płynotok nosowy	7	4,2	2	10,6
	Świąd	6	3,6	3	15,9
	Migrena	3	1,8	2	10,6
	Zapalenie jamy ustnej	0	0,0	2	10,6
	Krwiak pourazowy	1	0,6	2	10,6
Infekcja wirusowa	0	0,0	2	10,6	

\* Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali PL podczas podwójnie zaślepionego I etapu badania (pierwsze 12 tyg.). Zdarzenia niepożądane występujące w grupie PL w III etapie badania (withdrawl-retreatment period) zostały włączone do grupy otrzymującej ETA w dawce 0,8 mg/kg tygodniowo. Łączna liczba ekspozycji roku wyniosła 18,8 w grupie placebo oraz 164,8 w grupie etanerceptu. Wyniki przedstawione dla populacji pacjentów, poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Poniżej w osobnej tabeli zebrano poważne oraz wybrane ważne z klinicznego punktu widzenia działania niepożądane występujące w okresie 48 tygodni trwania badania.

**Tabela 35.**  
**Poważne i wybrane działania niepożądane przedstawione w postaci skorygowanego wskaźnika częstości zdarzeń/100-pacjento-lat oraz liczby zdarzeń; 48 tyg.; ETA vs PL\* (Paller 2008)**

Badanie	Działania niepożądane (AEs)	ETA [N = 210]		PL [N = 105]	
		Liczba AEs	Skorygowany wskaźnik częstości zdarzeń/100-pacjento-lat	Liczba AEs	Skorygowany wskaźnik częstości zdarzeń/100-pacjento-lat
<b>Paller 2008 (II A)</b>	<b>Poważne AEs ogółem</b>	4	2,4	0	0,0
	<b>Poważne AEs<sup>^</sup></b>	1	0,6	0	0,0
	<b>Poważne infekcje</b>	3	1,8	0	0,0
	<b>Ciężkie AEs<sup>^</sup></b>	3	1,8	3	15,9
	<b>Ciężkie infekcje</b>	4	2,4	0	0,0
	<b>AEs<sup>^</sup></b>	474	287,6	81	430,5
	<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia<sup>^</sup></b>	4	2,4	0	0,0
	<b>Infekcje ogółem</b>	378	229,3	58	308,3
	<b>Infekcje prowadzące do przerwania badania</b>	2	1,2	0	0,0
	<b>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</b>	62	37,6	5	26,6
	<b>Półpasiec</b>	2	1,2	0	0,0

<sup>^</sup>Z wykluczeniem infekcji

\* Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali PL podczas podwójnie zaślepionego I etapu badania (pierwsze 12 tyg.). Zdarzenia niepożądane występujące w grupie PL w III etapie badania (*withdrawl-retreatment period*) zostały włączone do grupy otrzymującej ETA w dawce 0,8 mg/kg tygodniowo. Łączna liczba ekspozycji roku wyniosła 18,8 w grupie placebo oraz 164,8 w grupie etanerceptu. Wyniki przedstawione dla populacji pacjentów, poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Częstość występowania nieinfekcyjnych działań niepożądanych jak i infekcji była porównywalna w obu grupach terapeutycznych. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter łagodny do umiarkowanego i były przemijające. Wszystkie poważne działania niepożądane zarówno nieinfekcyjne jak i infekcje były rozwiązywane bez następstw.

#### 6.4. Faza *extension* (do 96 tyg.)

W publikacji *Paller 2010b* opisano wyniki fazy *extension* badania *Paller 2008* (*Paller 2008-extension*) w zakresie oceny długoterminowej skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci.

Charakterystykę badania *Paller 2008-extension* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Charakterystyka badania *Paller 2008-extension***

Badanie	<i>Paller 2008-extension</i>
Identyfikator badania*	NCT 00141921
Sponsor	Amgen
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe (USA oraz Kanada)
Planowany okres obserwacji	264 tygodni**
Główny punkt końcowy	Działania niepożądane
Drugorzędowe punkty końcowe	PASI 50; PASI 75; PASI 90; sPGA; CDLQI, liczba punktów w skali PASI, przeciwciała, ból stawów

\* Rejestr badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>)

\*\*Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji (*Paller 2008-extension*) przedstawiono dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 96 tygodni (nie licząc 48 tygodni uwzględnionych w badaniu *Paller 2008*).

#### 6.4.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W badaniu *Paller 2008-extension* uczestniczyli pacjenci pomiędzy 4. a 17. rokiem życia, u których występowała łuszczycy plackowata o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego.

Do badania zakwalifikowano 182 dzieci, którzy ukończyli badanie *Paller 2008* (NCT 00078819). U powyższych pacjentów odnotowano wystąpienie istotnych korzyści klinicznych podczas  $\geq 12$ -tygodniowej terapii etanerceptem. Nie odnotowano przypadków wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz innych klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ETA).

Istotną klinicznie korzyść z zastosowanego leczenia autorzy badania *Paller 2008-extension* zdefiniowali jako 50% poprawę stanu skóry w porównaniu ze stanem wyjściowym (wartość wyjściowa PASI w badaniu *Paller 2008*).

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono poniżej.

**Tabela 37.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Paller 2008-extension*

Parametr		<i>Paller 2008-extension</i>	
		ETA	
Liczebność, N		182	
Wiek w latach, n (%)	4-11	63 (34,6)	
	12-17	119 (65,4)	
Mężczyźni, n (%)		92 (50,5)	
Liczba pacjentów rasy białej, n (%)		138 (75,8)	
Średnia masa ciała w kg (SD)		62,3 (27,3)	
Średni wzrost w cm (SD)		155,9 (18,6)	
Średnia liczba punktów w skali PASI (SD)		4,8 (4,8)	
BSA (zajęcie ciała zmianami łuszczycowymi w %), SD		7,2 (10,2)	
Liczba punktów w skali CDLQI (SD)		2,6 (3,3)	
Stopień nasilenia i rozległości zmian skórnych według sPGA, n (%)		nieokreślony	2 91,1)
		0	16 (8,8)
		1	65 (35,7)
		2	69 (37,9)
		3	27 (14,8)
		4	3 (1,6)
		5	0 (0)

#### 6.4.2. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
Charakterystyka interwencji *Paller 2008-extension*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Planowana długość leczenia (tyg.)
<i>Paller 2008-extension</i>	ETA	0,8 mg/kg (maksymalna dozwolona dawka leku wyniosła 50 mg)	Podskórnice, raz na tydzień	264

#### 6.4.3. Skuteczność kliniczna (96 tyg.)

W badaniu *Paller 2008-extension* analizowano odsetek pacjentów, u których:

- odnotowano 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry w skali PASI, po zakończeniu 96-tyg. leczenia w stosunku do wartości wyjściowej;
- nie obserwowano znamion choroby/lub rejestrowane zmiany były nieznaczne (*clear/almost clear status*) wg skali sPGA;
- uzyskano średnią procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły powyższe punkty końcowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Wyniki skuteczności klinicznej dla etanerceptu wg PASI, sPGA oraz CDLQI (Paller 2008-extension)**

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	%
<b>Paller 2008-extension</b>	<b>PASI 50</b>	<b>ETA</b>	96 tyg.	89%
	<b>PASI 75</b>			61%
	<b>PASI 90</b>			30%
	<b>sPGA</b>			47%
	<b>CDLQI*</b>			54,9%

\* W ocenie punktu końcowego zastosowano metodologię LOCF (*last observation carried forward*)

Na podstawie wyników z badania *Paller 2008-extension* można wnioskować o wysokiej skuteczności stosowania etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) w populacji dzieci i młodzieży. Świadczą o tym wysokie odsetki pacjentów, które uzyskały odpowiedź na leczenie PASI czy sPGA. Odsetki pacjentów, u których wystąpiła poprawa w ocenie PASI 50, PASI 75, PASI 90 były odpowiednio równe 89%, 61% oraz 30% (wyniki dla pierwszych 12 tygodni leczenia wyniosły: 75% dla PASI 50; 57% dla PASI 75 oraz 27% dla PASI 90).

Wartości dla 96. tygodni leczenia etanerceptem w fazie *extension* wskazują zbliżoną poprawę stanu skóry w ocenie sPGA (poprawa o 47%) oraz jakości życia w ocenie CDLQI (54,9%) w porównaniu do danych dla 12-tygodniowego etapu I badania (sPGA: 53% oraz CDLQI: 63,71%).

#### **6.4.4. Bezpieczeństwo (96 tyg.)**

Długoterminową analizę bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego w dawce 0,8 mg/kg przedstawiono z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Rezygnacja z leczenia;
- Poważne działania niepożądane;
- Działania niepożądane ogółem;
- Reakcja w miejscu iniekcji preparatu;
- Wyniki badań laboratoryjnych.

#### 6.4.4.1. Rezygnacja z leczenia

Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z 96-tygodniowego okresu leczenia etanerceptem, z uwzględnieniem przyczyn rezygnacji zestawiono poniżej.

**Tabela 40.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z 96-tyg. okresu leczenia ETA (Paller 2008-extension)

Badanie	Rezygnacja z leczenia [N=182]	n	%
Paller 2008-extension	Działania niepożądane	3	1,6
	Brak compliance	11	6,0
	Naruszenie protokołu badania	2	1,1
	Wycofanie zgody na udział w badaniu	19	10,4
	Utrata w okresie obserwacji	14	7,7
	Ciąża	2	1,1
	Inne	5	2,7

Najczęściej występującymi przyczynami rezygnacji pacjentów z badania były: wycofanie zgody na udział w badaniu (10,4%), utrata z okresu obserwacji (7,7%), jak również niezachowanie dyscypliny terapeutycznej (*noncompliance*).

Dwóch pacjentów (1,1%) zrezygnowało z leczenia ze względu na działania niepożądane lub infekcje (choroba *Crohna* i zapalenie zatok).

Należy podkreślić, iż żadne z powyższych działań niepożądanych nie było związane z leczeniem etanerceptem.

#### 6.4.4.2. Poważne działania niepożądane

Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (Paller 2008-extension)

Punkt końcowy	Wyniki
Poważne działania niepożądane	U 3 pacjentów (1,7%) leczonych ETA odnotowano wystąpienie 5 poważnych działań niepożądanych. Należy podkreślić, iż żadne z nich nie było związane z zastosowanym leczeniem. U jednego pacjenta obserwowano nasilający się niepokój, u drugiego dziecka pooperacyjną niedrożność jelit, u trzeciego pacjenta stwierdzono odwodnienie oraz ból brzucha, którego konsekwencją było poronienie.

#### 6.4.4.3. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane występujące, u co najmniej 5% pacjentów leczonych etanerceptem podczas 96-tygodniowego okresu leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**  
Działania niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów (*Paller 2008-extension*)

Badanie	Działania niepożądane [N=181]	n	%	Standaryzowany współczynnik ekspozycji/100 pacjento-lat
<i>Paller 2008-extension</i>	Infekcje górnego układu oddechowego	45	24,9	19,1
	Zapalenie nosogardła	31	17,1	13,8
	Paciorkowcowe zapalenie gardła	23	12,7	7,3
	Ból głowy	21	11,6	7,9
	Zapalenie zatok	19	10,5	6,5
	Brodawczak skóry	12	6,6	4,8
	Gorączka	11	6,1	4,5
	Kaszel	10	5,5	3,7
	Ból gardła i krtani	10	5,5	4,8
	Trądzik	9	5,0	2,5
	Uczucie zatkanego nosa	9	5,0	2,8
	Zapalenie gardła	9	5,0	3,1

U 80,1% pacjentów leczonych etanerceptem (145/181) odnotowano wystąpienie  $\geq 1$  działania niepożądanego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były:

- Infekcje górnego układu oddechowego (24,9%);
- Zapalenie nosogardła (17,1%);
- Paciorkowcowe zapalenie gardła (12,7%);
- Ból głowy (11,6%);
- Zapalenie zatok (10,5%).

#### 6.4.4.4. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.



**Tabela 43.**  
**Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia tj. iniekcji preparatu (Paller 2008-extension)**

Punkt końcowy	Wyniki
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Niniejszy punkt końcowy odnotowano u 5,5% pacjentów (n = 10) uczestniczących w badaniu.

#### 6.4.4.5. Wyniki badań laboratoryjnych

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**  
**Wyniki badań laboratoryjnych (Paller 2008-extension)**

Punkt końcowy	Wyniki
Wyniki badań laboratoryjnych	<p>W przypadku większości pacjentów odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych były łagodne bądź umiarkowane (stopień 1 lub 2).</p> <p>W przypadku 6 pacjentów odnotowano wystąpienie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które zostały sklasyfikowane jako poważne (3 stopień). Do powyższych nieprawidłowości zaliczono: wysoki poziom hemoglobiny, białych krwinek, kreatyniny, aminotransferazy alaninowej oraz niski poziom hemoglobiny oraz płytek krwi.</p> <p>Stwierdzone nieprawidłowości miały charakter przejściowy oraz nie były związane z wystąpieniem żadnego poważnego działania niepożądanego.</p>

## 7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest etanercept poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Enbrel® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 19 września 2012 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) [redacted]

### 7.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem etanerceptu.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Enbrel® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) [redacted] jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [5], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [6] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [7].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) [redacted]

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne czy opisy poszczególnych przypadków (*case-series, case-reports*), w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. Działania niepożądane wyodrębnione w randomizowanych badaniach klinicznych oraz badaniach postmarketingowych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest etanercept podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane.

### **7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Enbrel®**

Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Enbrel® w zakresie działań niepożądanych dla populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) przedstawia następujące informacje: zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48 tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

W związku z powyższym, zasadnym jest przedstawienie działań niepożądanych obserwowanych w populacji pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [3]. W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie mogła być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych) [3].

**Tabela 45.**  
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem etanerceptu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]

Układ/narząd/działania niepożądane	Działania niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	▪ Infekcje (w tym górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	X					
	▪ Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)			X			
	▪ Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)				X		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	▪ Nieczerniakowy rak skóry			X			
	▪ Chłoniak, czerniak złośliwy				X		
	▪ Białaczka, rak z komórek Merkela						X
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	▪ Trombocytopenia			X			
	▪ Anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia				X		
	▪ Niedokrwistość aplastyczna					X	
Zaburzenia układu immunologicznego	▪ Reakcje alergiczne, powstawanie autoanticypial		X				
	▪ Układowe zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych)			X			
	▪ Ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza				X		
	▪ Zespół aktywacji makrofagów						X
Zaburzenia układu nerwowego	▪ Drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia				X		

Układ / narząd / działania niepożądane		Częstość występowania					
Działania niepożądane		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół <i>Guillain-Barré</i>, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa</li> </ul>					X	
Zaburzenia oka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie błony naczyniowej oka</li> </ul>			X			
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca</li> </ul>				X		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)</li> </ul>			X			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne, zapalenie wątroby</li> </ul>				X		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Świąd</li> </ul>		X				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczycyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczycyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)</li> </ul>			X			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry) zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy</li> </ul>				X		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Martwica toksyczno-rozplywna naskórka</li> </ul>					X	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny</li> </ul>				X		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)</li> </ul>	X					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gorączka</li> </ul>		X				

W czasie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel® w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą) (wyniki z powyższego badania *Paller 2008-extension* zostały przedstawione w rozdziale 6.4). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel® było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania *Paller 2008*. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Dzieci i młodzież (w wieku od 4. do 17. lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48. tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12, 24 i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

Zgodnie z ChPL po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (do 22 roku życia) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel®. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Należy podkreślić fakt, iż nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel®. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel®. Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel®.

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa preparatu Enbrel®**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka [3].

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100

pacjentów leczonych produktem Enbrel®. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel® zgłaszano różne nowotwory złośliwe w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak) [3].

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel® obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń. [3].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie tych produktów leczniczych wchodzących w interakcje z analizowaną interwencją.

**Tabela 46**  
**Interakcje preparatu Enbrel® z innymi produktami leczniczymi [3]**

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z ETA	Opis interakcji	Wskazania
<b>Równoczesne stosowanie anakinry</b>	<p>U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel® i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel® lub tylko anakinrą (dane historyczne). Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel® i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel®.</p>	<p>Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel® i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.</p>
<b>Równoczesne leczenie abataceptem</b>	<p>W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel® i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.</p>	<p>Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane.</p>
<b>Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny</b>	<p>W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel®, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel® lub tylko sulfasalazynę.</p>	<p>Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.</p>

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z ETA	Opis interakcji	Wskazania
<p><b>Szczepienia</b></p>	<p>W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel®, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel®. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.</p>	<p>Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel®. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel®.</p>
<p><b>Brak interakcji</b></p>		
<p>W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.</p>		

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych dla specjalnych grup pacjentów takich jak np. pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Zgodnie z ChPL preparatu Enbrel® [3] u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, nie ma potrzeby dostosowania dawki (dawkowanie i sposób podawania produktu pozostają bez zmian).

#### 7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [7]. Data ostatniego wyszukiwania została przeprowadzona 19 września 2012 r.

Na stronach *U.S. Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [6] odnaleziono dokument *FDA Drug Safety Communication: UPDATE on Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers and risk for pediatric malignancy* [8] z 11 marca 2011 r. zawierającą informację, w której stwierdza się, że stosowanie blokerów TNF w populacji pacjentów pediatrycznych związane jest z ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ww. dokumencie, na producentów ww. grupy leków nakłada się obowiązek wzmocnionego nadzoru dot. bezpieczeństwa tych produktów.

Powyższa informacja jest zbieżna z danymi zawartymi w aktualnej ChPL.



## 7.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa preparatu Enbrel®, aktualne na dzień 19 września 2012 r., pochodzące ze strony internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [5].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie EMA (EMA/449744/2012; EMEA/H/C/000262) dane dotyczące populacji pacjentów pediatrycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej pochodzą z 1 badania, gdzie lek Enbrel® porównywano z placebo (211 dzieci z łuszczycą plackowatą). Głównym kryterium oceny skuteczności była zmiana objawów. Istotnym jest fakt, iż po badaniach u dzieci łuszczycą plackowatą przeprowadzono badania długookresowe w celu oceny bezpieczeństwa długotrwałego leczenia u dzieci. Badania długookresowe wykazały, że lek Enbrel można stosować w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci powyżej 6 lat.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Enbrel (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) wskazane w omawianym dokumencie EMA to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk), zakażenia (w tym przeziębienia, zakażenia płuc, zapalenie pęcherza i zakażenia skórne). Pacjenci, u których wystąpią poważne zakażenia, powinni przerwać leczenie produktem Enbrel®. Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Istotnym jest fakt, iż leku Enbrel nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na etanercept lub którykolwiek składnik produktu. Leku nie wolno stosować u pacjentów, u których występuje ryzyko posocznicy (gdy bakterie i toksyny krążą w krwi i zaczynają niszczyć organy) lub u pacjentów z zakażeniami.

Podsumowując, CHMP uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Enbrel® przewyższają ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

## 7.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL

Celem poszerzenia oceny bezpieczeństwa zastosowania etanerceptu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie (data ostatniego wyszukiwania 19-09-2012 r.) na stronie Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [8].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych, istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Enbrel® w ww. wskazaniu.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

### 7.3. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono dane dotyczące fazy *extension* badania włączonego do analizy głównej (*extension* do badania *Paller 2007*), które zawierały dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w populacji pediatrycznej z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w długim horyzoncie czasowym. Badanie to ze względu na brak zaślepienia lub zmianę leczenia w grupie placebo na aktywną interwencję nie zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego raportu.

Ponadto w procesie wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny oceniający ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych:

- *Mc Croskery 2010* [9];

Odnaleziono również opisy przypadków (*case-reports, case-series*), które włączono do dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

- Cheng 2010 [10];
- Fraga 2011 [11];
- Kress 2006 [12];
- Mazzott 2011 [13];
- Pappoutsaki 2006 [14];
- Ruiz-Villaverde 2009 [15];
- Sofa 2007 [16].

### 7.3.1. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych [9]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opracowanie wtórne, spełniające formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym (kryteria Cook'a) - *McCroskery 2010* [9], w którym analizowano wpływ terapii etanerceptem na częstość występowania nowotworów u dzieci oraz młodzieży.

Wnioski pochodzące z odnalezionego opracowania zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**  
**Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego *McCroskery 2010* [9]**

Przegląd systematyczny	Podsumowanie i wnioski
<p><b>McCroskery 2010 [9]</b></p>	<p>W ocenianym przeglądzie analizowano światowe doświadczenia związane z terapią etanerceptem u pediatrycznych pacjentów, jak również wpływ zastosowanego leczenia na częstość występowania nowotworów w oparciu o dane pochodzące z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ badań klinicznych;</li> <li>✓ badań rejestracyjnych;</li> <li>✓ badań postmarketingowych;</li> <li>✓ innych doniesień literaturowych.</li> </ul> <p>W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych lub wyniki fazy <i>extension</i> prowadzonej w warunkach próby otwartej nie odnotowano przypadków wystąpienia nowotworów u pacjentów leczonych etanerceptem wśród 725 pacjentów oraz 1826 pacjento-lat (grudzień 2009 roku).</p> <p>Na podstawie wyników pochodzących z badań postmarketingowych, jak również rejestracyjnych obejmujących okres od 1998 roku do sierpnia 2009 roku odnotowano wystąpienie 18 przypadków nowotworów u dzieci oraz młodzieży, u których zastosowano terapię etanerceptem.</p> <p>Wśród 18 pacjentów leczonych etanerceptem odnotowano wystąpienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Białaczki (4 pacjentów);</li> <li>✓ Guzów litych (7 pacjentów w wieku od 4 do 21 lat);</li> <li>✓ Nowotworów, które nie mogły być potwierdzone, jak również wykluczone z powodu braku historii choroby, braku wyników kluczowych badań laboratoryjnych oraz szczegółowych informacji dotyczących leczenia (3 pacjentów);</li> <li>✓ Chłoniaków, które nie zostały potwierdzone (4 pacjentów).</li> </ul>

Przegląd systematyczny	Podsumowanie i wnioski
	<p>W większości przypadków, co najmniej 1-krotnie zastosowano leczenie towarzyszące, najczęściej stosowanym preparatem był metotreksat.</p> <p><u>Przetstawione w przeglądzie dane sugerują, iż zastosowanie etanerceptu nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów.</u></p> <p>Wśród pacjentów w wieku 4-17 lat, leczonych etanerceptem oszacowany wskaźnik wystąpienia białaczki wynosi w przybliżeniu 0,01/100 pacjento-lat (1/10 000 pacjento-lat). Należy zaznaczyć, iż rejestrowany wskaźnik wystąpienia białaczki u dzieci leczonych etanerceptem jest wyższy w porównaniu z dziećmi, u których nie zastosowano niniejszej terapii. Wyjątek stanowi wskaźnik wystąpienia białaczki, u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, którego wartość obecnie nie jest znana.</p>

### 7.3.2. Bezpieczeństwo etanerceptu na podstawie opisu przypadków (case reports)

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 opisów przypadków, których analiza dostarczyła dodatkowych danych na temat profilu bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Przeanalizowano przypadki kliniczne występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem farmakoterapii etanerceptu w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą. Szczegółowe dane opisów przypadków z 7 publikacji: Cheng 2010 [10]; Fraga 2011 [11]; Kress 2006 [12]; Mazzotta 2011 [13]; Pappoutsaki 2006 [14]; Ruiz-Villaverde 2009 [15]; Sofa 2007 [16] przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
Opis bezpieczeństwa na podstawie opisów przypadków: Cheng 2010, Fraga 2011, Kress 2006, Mazzotta 2011, Pappoutsaki 2006, Ruiz-Villaverde 2009, Safa 2007

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
<p><b>Cheng 2010 (IV B) [10]</b></p>	<p><b>Charakterystyka populacji/interwencji</b> W publikacji Cheng 2010 analizowano przypadki 3 dzieci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego. Wiek dziewczynek poddanych ocenie wynosił odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 8 lat (pacjent 1);</li> <li>➢ 13 lat (pacjent 2);</li> <li>➢ 12 lat (pacjent 3).</li> </ul> <p>U dwojga dzieci potwierdzono występowanie łuszczycy w rodzinie (pacjent 1 oraz 2). U wszystkich 3 dzieci zastosowano uprzednio terapię metotreksatem oraz cyklosporyną (dawka leku wynosiła do 5 mg/kg<sup>-1</sup> na dobę). Pomimo iż, wartość referencyjna stężenia P3NP u dzieci jest wyższa, u 2-ego pacjenta stężenie P3NP wzrosło do 17,6 µg/L, skutkowało to przerwaniem leczenia metotreksatem.</p> <p>Zastosowanie fototerapii u 2 dzieci (pacjent 1 oraz pacjent 2) było nieskuteczne, u 1-ego pacjenta zastosowano dodatkowo acytretynę.</p> <p>Wyjściowa liczba punktów w skali PASI wynosiła kolejno 39,3 34,7 oraz 23,8 odpowiednio u 1, 2 i 3-ego pacjenta.</p> <p>U wszystkich dzieci zastosowano podskórną etanercept w dawce 0,8 mg/kg<sup>-1</sup> raz na tydzień.</p> <p><b>Wyniki</b> Podczas 12-tygodniowego okresu leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia infekcji ogólnoustrojowych. Jedynym działaniem niepożądanym występującym u jednego pacjenta był dyskomfort oraz pieczenie w miejscu podania leku. U wszystkich pacjentów zastosowanie etanerceptu skutkowało wystąpieniem dobrej odpowiedzi na leczenie wg PASI-75 lub PASI 50, jak również obserwowano 5-punktową poprawę w skali CDLQI podczas 12-tygodniowego okresu leczenia.</p>	<p>12-tygodniowa terapia etanerceptem w dawce 0,8 mg/kg jest bezpieczna oraz skuteczna u dzieci z łuszczycą plackowatą o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>
<p><b>Fraga 2011 (IV D) [11]</b></p>	<p><b>Charakterystyka populacji/interwencji</b> W publikacji Fraga 2011 opisano przypadek 7-letniej pacjentki, u której od 8-ego miesiąca życia występowały plamy rumieniowate o łuszczącej się powierzchni. Plamy rumieniowate występowały na głowie, tułowiu, kończynach wraz ze strupami na palcach dłoni i stóp, pośladkach oraz podszewkach stóp, rogowaceniem podpaznokciowym dłoni. U dziecka występowała opuchlizna kolana i stawu biodrowego, jak również sporadyczne epizody gorączki. Zarówno u dziecka, jak również członków jego rodziny nie odnotowano wystąpienia gruźlicy w wywiadzie. U niniejszej pacjentki łuszczycza plackowata przekształciła się w erytrodermię oporną na leczenie cyklosporyną oraz metotreksatem. Po 2 latach stosowania różnych opcji interwencyjnych, które okazały się nieskuteczne, u pacjentki rozpoczęto terapię etanerceptem w dawce 25 mg (0,8 mg/kg) włącznie z metotreksatem (7,5 mg/tydzień).</p> <p><b>Wyniki</b> Po 3-miesięcznej terapii etanerceptem odnotowano częściowe ustąpienie erytrodermii. Zastosowanie terapii etanerceptem i metotreksatem (łącznie dawka wyniosła 1,2 g) przez dwa lata umożliwiła osiągnięcie stabilizacji choroby. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji. Wzrost oraz waga dziecka była prawidłowa.</p>	<p>Psychospołeczny wpływ zastosowanej terapii okazał się bardzo pozytywny, umożliwił systematyczne uczęszczanie dziecka do szkoły oraz pozwolił na wykonywanie codziennych czynności. Podczas terapii nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych.</p>



Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
<p><b>Kress 2006 (IV B) [12]</b></p>	<p><b>Charakterystyka populacji/interwencji</b>                      W publikacji Kress 2006 opisano przypadek 10 dzieci oraz młodzieży z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego. U 5 dzieci występowały objawy łuszczycowego zapalenia stawów, u jednego pacjenta oprócz łuszczycy plackowatej wystąpiły objawy łuszczycy kropelkowej.                      Terapię etanerceptem rozpoczęto od dawki 0,4 mg/kg masy ciała, dwa razy na tydzień w przypadku pacjentów ważących poniżej 50 kg oraz 25 mg dwa razy na tydzień u pacjentów z masą ciała powyżej 50 kg.</p> <p><b>Wyniki</b>                      U jednego pacjenta wystąpiła łagodna reakcja w miejscu iniekcji, nie odnotowano przypadków wystąpienia żadnych innych działań niepożądanych.</p>	<p>Leczenie etanerceptem jest skuteczne oraz bezpieczne u dzieci z łuszczycą plackowatą o przebiegu od umiarkowanego do ostrego. Ponadto, terapia etanerceptem skutecznie łagodzi objawy choroby u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p><b>Mazzotta 2011 (IV D) [13]</b></p>	<p><b>Charakterystyka populacji/interwencji</b>                      W publikacji opisano przypadek 11-letniego chłopca, u którego w 3 miesiącu życia zdiagnozowano łuszczycę krostkową typu von Zumbusch oraz u którego od 6 roku życia występowało łuszczycowe zapalenie stawów. U pacjenta zastosowano uprzednio terapię acyteryną (10 mg/dobę) oraz cyklosporynę (2,5 mg/kg/dobę). Niniejsze leczenie okazało się częściowo skuteczne. W momencie przyjęcia na oddział, u pacjenta stwierdzono uogólnioną postać łuszczycy krostkowej (PASI 25,8) oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów obejmujące kości kregosłupa, kolana, łokcie oraz stawy dystalne. Stopień zaawansowania choroby uniemożliwiał prawidłowe funkcjonowanie pacjenta, powodował dyskomfort w społecznym obszarze funkcjonowania. Etanercept zastosowano podskórnie w dawce 0,4 mg/kg dwa razy na tydzień.</p> <p><b>Wyniki</b>                      Podczas długoterminowej, 5-letniej terapii etanerceptem nie odnotowano przypadków wystąpienia działań niepożądanych.</p>	<p>Podczas 5-letniego okresu leczenia etanerceptem oraz 2-letniego okresu obserwacji nie odnotowano przypadków wystąpienia działań niepożądanych u pacjenta. Wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa potwierdziły bezpieczeństwo stosowania etanerceptu określone w randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy głównej niniejszego raportu.</p>
<p><b>Papoutsaki 2006 (IV D) [14]</b></p>	<p><b>Charakterystyka populacji/interwencji</b>                      W publikacji Papoutsaki 2006 przedstawiono opis 3 pacjentów w wieku od 6 do 15 lat z rozpoznaniem łuszczycy o ciężkim przebiegu.</p> <p><b>Pacjent 1</b>                      U 11-letniego dziecka zdiagnozowano łuszczycę w 3. miesiącu życia. Pacjent został skierowany na oddział z uogólnioną postacią erythrodermii łuszczycowej, zmianami łuszczycowymi na skórze: zlokalizowanymi na tułowiu, ramionach, nogach oraz głowie i szyi. Pacjent odczuwał ból, swędzenie, pieczenie oraz ból stawów.</p> <p><b>Pacjent 2</b>                      6-letnie dziecko, u którego w wieku 5 lat stwierdzono uogólnioną postać łuszczycy plackowatej zajmującej 70% powierzchni ciała. U pacjenta liczba punktów w skali PASI wyniosła 21,2, wyniki badania krwi były w normie.</p> <p><b>Pacjent 3</b>                      15-letni chłopiec, u którego w wieku 3 lat potwierdzono łuszczycę plackowatą o ciężkim przebiegu. Liczba punktów w skali PASI wyniosła 27,4.</p> <p><b>Pacjent 4</b>                      15-letni chłopiec, u którego w wieku 5 lat potwierdzono łuszczycę plackowatą o ciężkim przebiegu. Liczba punktów w skali PASI wyniosła 9,2.</p> <p>U wszystkich 4 pacjentów zastosowano uprzednio miejscowo kortykosteroidy i leki keratolityczne, jak również</p>	<p>Podskórne zastosowanie etanerceptu w dawce 0,4 mg/kg -1 dwa razy na tydzień jest bezpieczne w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o ciężkim przebiegu.</p>

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
<p><b>Ruiz-Villaverde 2009 (IV B) [15]</b></p>	<p>kortykosteroidy systemowe i acytretynę. Zastosowane leczenie okazało się nieskuteczne.                      U wszystkich pacjentów rozpoczęto terapię etanerceptem, stosowanym podskórnym w dawce 0,4 mg/kg<sup>-1</sup> dwa razy na tydzień.  <b>Wyniki</b>                      U wszystkich 4 pacjentów nie obserwowano przypadków wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii etanerceptem.  <b>Charakterystyka populacji/interwencji</b>                      W publikacji <i>Ruiz-Villaverde 2009</i> przedstawiono opis 3 pacjentów w wieku 12-13 lat z rozpoznaniem łuszczycy o umiarkowanym przebiegu. U pacjentów zastosowano terapię etanerceptem w dawce 25 mg/tydzień.  <b>Wyniki</b>                      Podczas leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia poważnych działań niepożądanych z wyjątkiem łagodnych, miejscowych reakcji w miejscu podania preparatu.</p>	<p>1-roczna terapia etanerceptem jest wysoce skuteczna oraz bezpieczna w leczeniu pacjentów z łuszczycą o umiarkowanym przebiegu.</p>
<p><b>Safa 2007 (IV D) [16]</b></p>	<p><b>Charakterystyka populacji/interwencji</b>                      U 7-letniego pacjenta z ciężką i oporną na leczenie postacią łuszczycy zastosowano etanercept w dawce 0,4 mg/kg dwa razy na tydzień.  <b>Wyniki</b>                      6-miesięczna terapia etanerceptem jest dobrze tolerowana oraz nie powoduje wystąpienia objawów niepożądanych .</p>	<p>Leczenie etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg dwa razy na tydzień jest bezpieczne w leczeniu pacjenta z ciężką i oporną na leczenie postacią łuszczycy.</p>

## 8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

### Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu z placebo w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne, wieloośrodkowe, badanie kliniczne (podtyp II A) z randomizacją (Paller 2008), w którym bezpośrednio porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo etanerceptu (podawanego w iniekcji podskórnej raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała) z placebo w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Badanie Paller 2008 składało się z trzech etapów: podwójnie zaślepiony etap I (12 tygodnie leczenia wstępnego), w którym pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy etanerceptu (106 pts) lub do grupy placebo (105 pts); II etap *open-label* (od 24. do 36. tyg.), w którym przez kolejne 24 tyg. wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept (208 pts) oraz podwójnie zaślepiony III etap badania (od 37. do 48. tyg.), w którym wszystkich pacjentów

z odpowiedzią na leczenie PASI 75 uzyskaną w 36. tyg. poddano procesowi powtórnej randomizacji do grupy etanerceptu (69 pts) lub do grupy placebo (69 pts).

Schemat wieloetapowości zastosowany w badaniu Paller 2008 wynika z samej jednostki chorobowej oraz z jej przewlekłego charakteru. Zasadnym jest na każdym etapie choroby ocenić wpływ zastosowanej interwencji na analizowaną populację pacjentów.

Ocenę porównawczą efektywności klinicznej (wraz z analizą statystyczną) etanerceptu (ETA) z placebo (PL) w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) przeprowadzono dla pierwszych 12 tygodni leczenia (etap I).

W okresie leczenia, pacjenci mogli stosować miejscowo działające glikokortykosteroidy na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy.

### Skuteczność kliniczna

#### Odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90

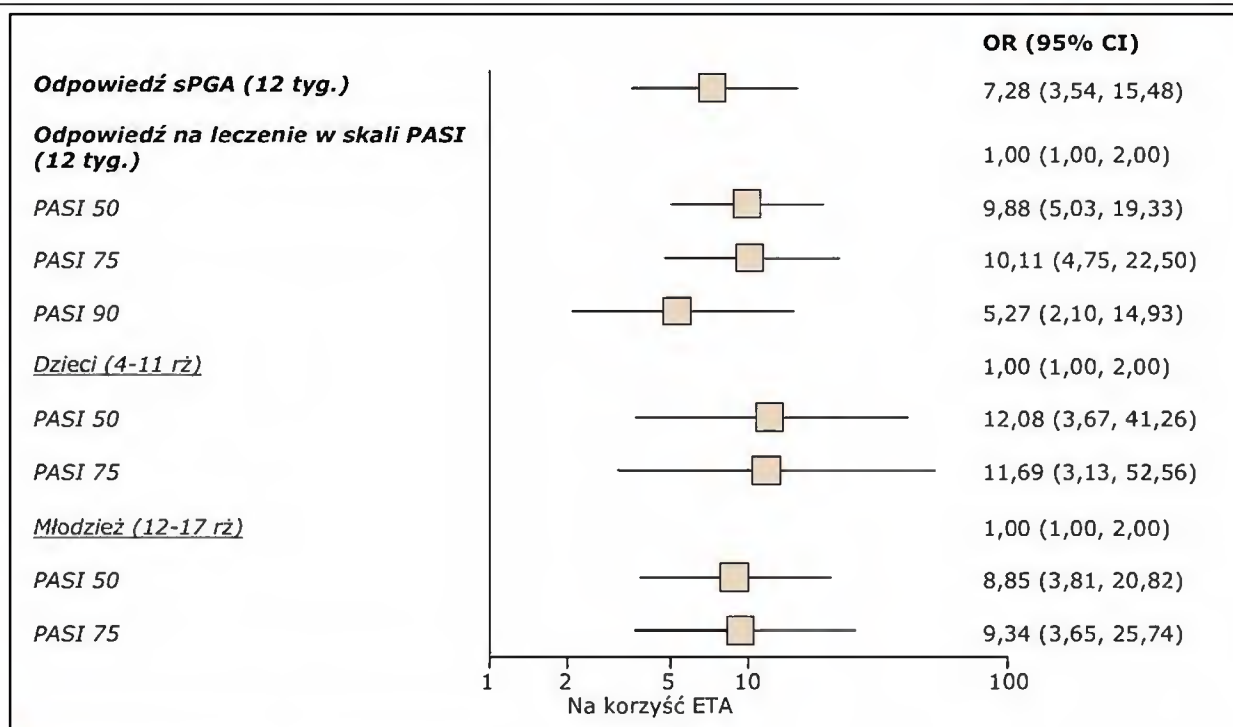
W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że po 12 tygodniach leczenia szansa wystąpienia co najmniej 50%, 75% i 90% poprawy stanu skóry według wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) w grupie dzieci i młodzieży leczonych etanerceptem są odpowiednio 9,88; 10,11 oraz 5,27 razy większe od analogicznych szans w grupie placebo.

Obliczone korzyści względne dla ww. punktów końcowych po 12 tyg. leczenia wykazały istotność statystyczną i wyniosły: 3,26 (95% CI: 2,30; 4,77), 4,95 (95% CI: 2,90; 8,69) oraz 4,10 (95% CI: 1,94; 8,87) odpowiednio dla PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90. Parametry NNT wyniosły odpowiednio: 2 (95% CI: 2; 3), 3 (95% CI: 2; 3) oraz 5 (95% CI: 4; 10), co oznacza, że należy leczyć 2, 3 oraz 5 pacjentów pediatrycznych z łuszczycą plackowatą z użyciem etanerceptu zamiast placebo przez 12 tyg. aby

wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiednio 50%, 75% oraz 90% poprawy stanu skóry. Otrzymane wyniki są statystycznie oraz klinicznie istotne.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej dotyczącej poprawy stanu skóry o co najmniej 50% oraz 75% wg PASI w dwóch podgrupach pacjentów, tj. dla dzieci od 4. do 11. r.ż. oraz dla młodzieży od 12. do 17. r.ż. można stwierdzić, iż bez względu na oceniany przedział wiekowy szansy wystąpienia ww. punktów końcowych są istotnie większe u pacjentów leczonych ETA w porównaniu do PL.

Niska górna granica przedziałów ufności parametrów NNT ww. punktów końcowych pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej wszystkich ww. wyników.



■ Wynik na podstawie pojedynczego badania

#### Odpowiedź sPGA (static Physician's Global Assessment)

Przeprowadzona analiza statystyczna pozwala stwierdzić, iż szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie ocenionej w skali sPGA dla 12 tyg. okresu leczenia jest znamiennej większa w grupie ETA w porównaniu do analogicznej szansy w grupie PL (OR = 7,28 (95% CI: 3,54; 15,48)). A zatem, szansa

uzyskania wyniku *clear* lub *almost clear* (0 lub 1) w grupie ETA jest 7,28 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Obliczony parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 4). Wyniki te świadczą o istotności nie tylko statystycznej, ale również klinicznej (wąski przedział ufności).

#### Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że 12-tygodniowe leczenie etanerceptem pozwala na uzyskanie znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w skali CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) w porównaniu do osób otrzymujących placebo ( $p = 0,0001$ ).

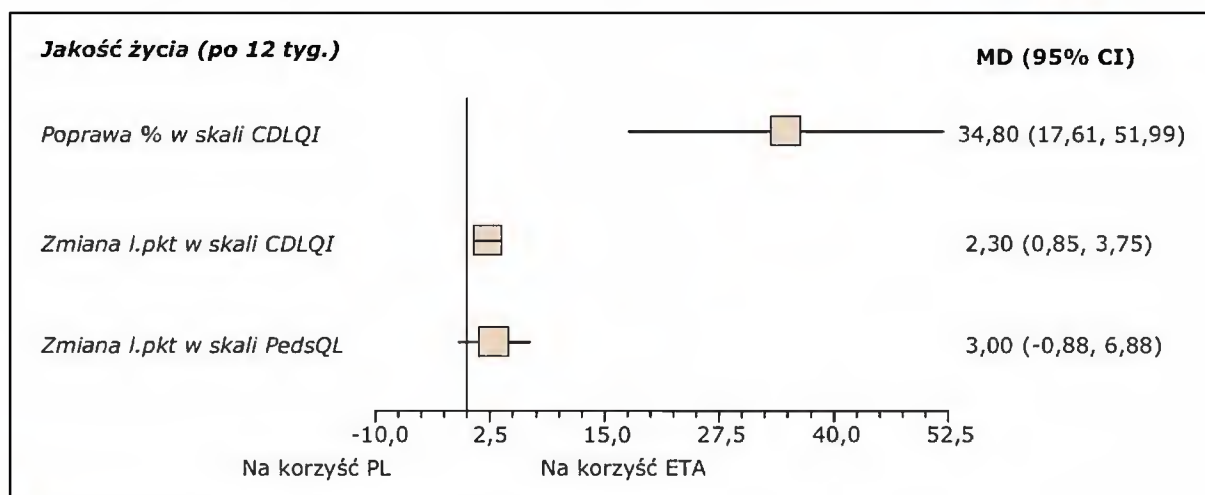
Procentową poprawę w skali CDQI po 12 tyg. leczenia w grupie etanerceptu uzyskało ponad 52% pacjentów w porównaniu z 17,5% w grupie placebo.

Obliczona różnica średnich zmian liczby punktów w skali CDLQI po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych dla porównania etanerceptu z placebo wynosi: 2,3 p.p. (95% CI: 0,85; 3,75). Otrzymany

wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Dodatkowo po 12 tyg. leczenia wykazano również, iż u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 odnotowano większe procentowe poprawy jakości życia w skali CDLQI (wynoszące odpowiednio 64,2%, 75,1% oraz 80,3%) względem pacjentów, którzy nie uzyskali ww. odpowiedzi na leczenie (26,5%, 29,8% oraz 45,4%).

Podsumowując, przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż etanercept jest lekiem skuteczniejszym w poprawie jakości życia mierzonej kwestionariuszem CDLQI w porównaniu do placebo.



Wynik na podstawie pojedynczego badania

### Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza PedsQL

Przeprowadzona analiza statystyczna dotycząca oceny jakości życia mierzona kwestionariuszem PedsQL nie wykazała znamienności statystycznych (MD = 3,0 (95% CI: -0,88; 6,88)).

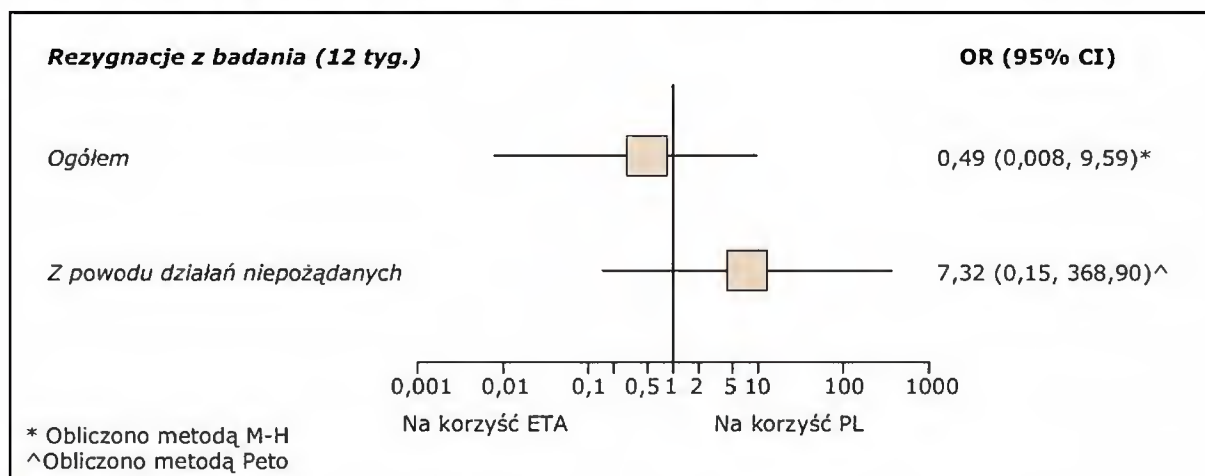
### Ocena w skali Harter Self-Perception Profile for Children

Wyniki kwestionariusza (SPP-C) oceny poczucia własnej wartości w relacjach społecznych zawierają się w zakresie od 0 do 4 i w okresie 12 tygodni leczenia utrzymywały się na stałym poziomie. Otrzymano porównywalne wyniki dla obu grup terapeutycznych w analizowanym okresie terapii.

## Bezpieczeństwo

### Rezygnacje z leczenia: ogółem, z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane

W toku przeprowadzonej analizy dla zastosowanego okresu obserwacji (12 tyg.) nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy ocenianą interwencją, a grupą placebo w zakresie rezygnacji z badania ogółem (OR = 0,49 (95% CI: 0,008; 9,59)), jak również rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych (OR = 7,32 (95% CI: 0,15; 368,90)). Warto zauważyć, że odsetki rezygnacji pacjentów z badania były stosunkowo niskie i nie przekraczały 2%.



Wynik na podstawie pojedynczego badania

W analizowanym okresie leczenia nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny i umiarkowany charakter i były przemijające.

Autorzy nie przedstawili profilu odnotowanych działań niepożądanych po 12-tygodniowym okresie leczenia, lecz dla całkowitego czasu trwania badania tj. 48 tygodni. Podczas ww. okresu obserwacji nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji

oportunistycznych, gruźlicy oraz zdarzeń demielinizacyjnych.

Podsumowując można stwierdzić, iż oceniana interwencja jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym przez pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

## 9. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 50.  
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność; ETA vs PL (etap I: 12-tygodniowy okres obserwacji) (Paller 2008)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>^</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>^^</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>^^^</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (subpopulacja dzieci od 4 do 11 r.ż.)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>*</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 50 (subpopulacja młodzieży od 12 do 17 r.ż.)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>**</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (subpopulacja dzieci od 4 do 11 r.ż.)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>***</sup>	wysoka	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (subpopulacja młodzieży od 12 do 17 r.ż.)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2****	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: odpowiedź sPGA 0/1 (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2@	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI (subpopulacja dzieci od 4 do 11 r.ż.)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1##	średnia##	krytyczna
<b>punkt końcowy: procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI (subpopulacja młodzieży od 12 do 17 r.ż.)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1##	średnia##	krytyczna
<b>punkt końcowy: średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali CDLQI (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: średnia zmiana liczby punktów w skali PedsQL (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia#



Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: ocena wpływu choroby na sytuację rodziny wg. The Stein Impact on Family Scale (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1##	niska###	średnia#
<b>punkt końcowy: skala Harter Self-Perception Profile for Children (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1###	niska###	średnia#

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki

#Skale nie są dostosowane do oceny jakości życia u dzieci z łuszczycą i mogą nie wykazywać wystarczającej czułości;

##Brak danych odnośnie SD i p uniemożliwił przeprowadzenie dalszej analizy statystycznej;

###Wyniki przedstawiono opisowo;

^ RB (95% CI) = 3,26 (2,30; 4,77); ^^ RB (95% CI) = 4,95 (2,90; 8,69); ^^ RB (95% CI) = 4,10 (1,94; 8,87);

\* RB (95% CI) = 3,63 (2,02; 7,03); \*\* RB (95% CI) = 3,08 (2,02; 4,91); \*\*\* RB (95% CI) = 5,5 (2,27; 14,33); \*\*\*\* RB (95% CI) = 4,68 (2,45; 9,31);

@ Dla wyniku 0/1 (clear lub almost clear): RB (95% CI) = 3,96 (2,41; 6,70)

**Tabela 51.**  
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; ETA vs PL (etap I: 12-tygodniowy okres obserwacji) (Paller 2008)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: rezygnacje z badania ogółem (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: rezygnacje z z badania z powodu działań niepożądanych (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane (populacja ogółem)</b>							
<b>Paller 2008</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1*	niska*	ważna

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki

\*Jedynie ogólne informacje, brak danych dla 12-tygodniowego okresu obserwacji;

## 10. WNIOSKI

Łuszczycą jest przewlekłą, nawrotową i trudną do wyleczenia chorobą, na którą choruje ok. 2% populacji ogólnej. Łuszczycą rzadko zagraża życiu, ale często powoduje niezdolność do wykonywania codziennych czynności, uczęszczania do szkoły, pracy zawodowej oraz może prowadzić do inwalidztwa fizycznego i psychicznego. Omawiana choroba sprawia wiele trudności, jak również znacznie obniża jakość życia pacjentów. Dotychczasowe metody leczenia ogólnego ciężkich postaci łuszczycy nie są w pełni skuteczne oraz często wiążą się z występowaniem działań niepożądanych. Przewlekłe chorzy pacjenci oczekują na lepsze i skuteczniejsze preparaty, dlatego wprowadzenie nowych leków biologicznych może stać się przełomem oraz szansą dla chorych cierpiących na łuszczycę.

Preparat Enbrel® jest lekiem zawierającym substancję czynną etanercept, która należy do grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Etanercept jest ludzkim rozpuszczalnym receptorem TNF (ang. *tumor necrosis factor*). Działanie leku polega na hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowym receptorem komórkowym, co sprawia, że TNF staje się nieaktywny. W leczeniu łuszczycy ciężkiej leki biologiczne aktualnie są finansowane przez NFZ w jako świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego (w katalogu świadczeń odrębnych jako „hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” oraz w katalogu do sumowania jako „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia”)<sup>4</sup>.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

W leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży zaleca się dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Dnia 9 listopada 2009 r. Rada Konsultacyjna AOTM oraz Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego

---

<sup>4</sup> Załącznik Nr 2 do Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (Katalog świadczeń do sumowania). 5.53.01.0001430 Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia.

Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (Katalog świadczeń odrębnych). 5.52.01.0001490 Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy.

Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego<sup>5 6</sup>. Powtórna pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu oraz ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) została wydana przez Radę Konsultacyjną AOTM<sup>7</sup> oraz Prezesa Agencji<sup>8</sup> dnia 24 października 2011 r. (podtrzymanie stanowiska z dnia 9 listopada 2009 r.). Pozytywną rekomendację refundacyjną dla ocenianego leku odnaleziono również w Anglii i Walii (NICE), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Kanadzie (CADTH), Nowej Zelandii (PTAC), Szkocji (SMC). Kraje, w których refundowany jest preparat Enbrel® to: Australia, Nowa Zelandia, Szwajcaria (refundacja na poziomie 10%), Anglia i Walia, Hiszpania, Dania, Belgia, Finlandia (finansowany ze środków publicznych na poziomie podstawowym, tj. 42% kosztu leku), Francja (refundacja na poziomie 65%).

Chroniczny przebieg łuszczycy wiąże się z ekspozycją na stres przewlekły. Chorzy na łuszczycę często czują się społecznie odrzuceni, nie akceptują swojego ciała, są zmęczeni przewlekłym dyskomfortem związanym z chorobą, brakiem akceptacji ze strony grupy rówieśniczej.

Zwiększenie dostępności do nowoczesnego leczenia poprzez refundację preparatu Enbrel® we wskazaniu łuszczycy zwykłej daje nową możliwość terapeutyczną w tej grupie chorych. Omawiana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie innej opcji terapeutycznej, która zapewni im poprawę jakości życia.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Enbrel® w ramach programu lekowego nie powinno dojść do faworyzowania jednej lub kilku grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Preparat Enbrel® powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy kwalifikują się do leczenia etanerceptem i spełniają kryteria określone w projekcie programu lekowego. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z rozpoznaną łuszczycą zwykłą (plackowatą) o ciężkim przebiegu. Pozytywna decyzja wprowadzenia na wykaz programów zdrowotnych w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami zdrowotnymi dla samych chorych, może znacznie poprawić jakość życia pacjentów, przyczynić się do zmniejszonej absencji w pracy oraz ograniczenia konieczności pomocy ze strony osób trzecich,

---

<sup>5</sup> Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego.

<sup>6</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

<sup>7</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych

<sup>8</sup> Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa AOTM z dnia 24 października.2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego

a przez to zwiększyć produktywność. Będzie także wpływać pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do etanerceptu (preparatu Enbrel®) umożliwi chorym pacjentom pediatrycznym dostęp do aktywnej, bezpiecznej oraz skutecznej formy terapii, która przede wszystkim wpłynie na poprawę jakości życia.

### **10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badanie RCT (Paller 2008)**

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo?

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy głównej (Paller 2008). Włączona próba kliniczna składała się z trzech etapów leczenia: podwójnie zaślepiony etap I (12 tygodni leczenia wstępnego), w którym pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy etanerceptu (106 pacjentów) lub do grupy placebo (105 pacjentów); II etap leczenia *open-label* (kolejne 24 tyg.), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept (208 pts) oraz podwójnie zaślepiony etap III leczenia (kolejne 12 tyg.), w którym wszyscy pacjenci z odpowiedzią na leczenie PASI 75 uzyskaną do 36. tygodnia zostali poddani procesowi powtórnej randomizacji do grupy etanerceptu (69 pts) lub do grupy placebo (69 pts). Schemat wieloetapowości zastosowany w badaniu Paller 2008 wynika z samej jednostki chorobowej oraz z jej przewlekłego charakteru. Zasadnym jest na każdym etapie choroby ocenić wpływ zastosowanej interwencji na analizowaną populację pacjentów.

Ocenę efektywności klinicznej etanerceptu (ETA) podawanego w postaci iniekcji podskórnych raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała w porównaniu z placebo (PL) w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) przeprowadzono dla pierwszych 12 tygodni leczenia (etap I).

W okresie leczenia, pacjenci mogli stosować miejscowo działające glikokortykosteroidy na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy.

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych dla 12-tygodniowego okresu obserwacji można wnioskować, iż etanercept podawany raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała jest skuteczniejszy niż placebo w poprawie stanu skóry o co najmniej 50%, 75% i 90% ocenianej zgodnie z kryteriami wskaźnika PASI oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali sPGA, definiowanej brakiem znamion choroby (*clear*) lub ich obecnością w niewielkim stopniu (*almost clear*). Niska górna granica przedziałów ufności parametrów NNT ww. punktów końcowych pozwala wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Ponadto wykazano, iż bez względu na oceniany przedział wiekowy (dzieci od 4. do 11. r.ż. i młodzież od 12. do 17. r.ż.) szanse wystąpienia co najmniej 50% i 75% poprawy stanu skóry są istotnie większe u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

W grupie z etanerceptem (bez względu na grupę wiekową) odnotowano znacząco większą poprawę jakości życia w skali CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) po 12 tyg. leczenia. Otrzymany wynik wskazywał na klinicznie znaczącą poprawę jakości życia pacjentów leczonych etanerceptem. Dodatkowo, u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 odnotowano większe procentowe poprawy jakości życia w skali CDLQI (odpowiednio 64,2%, 75,1% oraz 80,3%) względem pacjentów, którzy nie uzyskali tej odpowiedzi (odpowiednio: 26,5%, 29,8% oraz 45,4%) dla analizowanego okresu leczenia.

Etanercept jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała podobieństwo porównywanych interwencji odnośnie rezygnacji z badania ogółem, jak również rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych po 12 tygodniowym okresie leczenia. Warto zauważyć, że odsetki rezygnacji pacjentów z badania były stosunkowo niskie i nie przekraczały 2%. Dla omawianego okresu obserwacji nie przedstawiono szczegółowego profilu działań niepożądanych, a jedynie stwierdzono, iż nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny i umiarkowany charakter oraz były przemijające. Istotnym jest jednak fakt, iż dla całkowitego okresu leczenia przedstawionego w próbie klinicznej *Paller 2008* (48 tygodni) nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy oraz zdarzeń demielinizacyjnych.

Podsumowując, przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z placebo potwierdziła znamiennej statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem w/w produktu leczniczego w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

## **10.2. Wnioski z dodatkowych danych dotyczących efektywności klinicznej etanerceptu**

Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu obejmowały wyniki etapu II (od 13. do 36. tyg.) oraz etapu III (od 37. do 48. tyg.) włączonego badania *Paller 2008*, jak również długoterminowe (dodatkowe 96 tygodni leczenia) dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu w oparciu o badanie *extension*, będące kontynuacją eksperymentu *Paller 2008* (badanie *Paller 2008-extension*).

Na podstawie wyników z II etapu leczenia, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w schemacie *open-label* (brak grupy kontrolnej) można stwierdzić, że stosowanie ocenianej interwencji przez okres kolejnych 24-tygodni jest terapią wskazującą na wysoką skuteczność w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w populacji dzieci i młodzieży. Odpowiedzi na

leczenie (PASI 50, PASI 75, PASI 90, sPGA) utrzymywały się na stałym poziomie w grupie, która od początku badania *Paller 2008* przyjmowała etanercept (ETA-ETA), natomiast w grupie pierwotnie otrzymującej placebo (PL-ETA), odsetki odpowiedzi na leczenie wzrosły i osiągnęły zbliżony poziom do grupy ETA-ETA. Korzyści kliniczne ze stosowania etanerceptu, jako pojedynczego leku w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej potwierdziły długoterminowe dane dotyczące oceny jakości życia według kwestionariusza CDLQI (wzrost procentowej poprawy jakości życia z 52% do 63% w grupie ETA-ETA oraz z 18% do 59% w grupie PL-ETA w 36. tygodniu leczenia względem wartości uzyskanych po pierwszych 12. tygodniach leczenia).

Terapia etanerceptem była w dalszym ciągu leczeniem dobrze tolerowanym zarówno przez dzieci, jak i młodzież. Dla omawianego okresu leczenia nie odnotowano zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, przypadków gruźlicy, zdarzeń demielinizacyjnych ani wystąpienia działań niepożądanych 4. stopnia toksyczności według NCI-CTC.

Do 12-tygodniowego (od 37. do 48. tyg.), podwójnie zaślepionego III etapu badania *Paller 2008* (*withdrawal-retreatment period*) włączono pacjentów mających odpowiedź na leczenie PASI 75 w 36. tyg. Ww. pacjentów poddano procesowi powtórnej randomizacji do grupy ETA<sup>SRT</sup> (N = 69 pts) oraz do grupy PL<sup>SRT</sup> (N = 69). Analiza wyników omawianego etapu wykazała, że oceniana interwencja (etanercept) jest terapią bardzo skuteczną w ocenie głównego punktu końcowego tj. PASI 75 w populacji pacjentów pediatrycznych. Warto podkreślić, iż spośród 29 pacjentów z grupy PL<sup>SRT</sup>, które w omawianym okresie leczenia (12 tygodni) utraciły odpowiedź PASI 75 i przeszły do fazy *retreatment* (powtórne leczenie etanerceptem), u 10/28 pacjentów (36%, 1 pacjent – *missing data*) uzyskano ponowną odpowiedź PASI 75 (między 4. a 8. tyg.). Większość pacjentów utrzymała odpowiedź PGA 0/1 (w grupie pacjentów leczonych etanerceptem 58% pts), wskazując na utrzymującą się skuteczność etanerceptu w ocenie omawianego punktu końcowego. Profil działań niepożądanych podczas III etapu badania *Paller 2008* wskazuje, iż leczenie etanerceptem jest terapią bardzo dobrze tolerowaną oraz bezpieczną w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji oraz działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania.

Na podstawie długoterminowej oceny skuteczności etanerceptu (dodatkowe 96 tyg. fazy *extension*) w oparciu o: co najmniej 50%, 75% oraz 90% poprawę stanu skóry w skali PASI, ocenę w skali sPGA (*clear* lub *almost clear*) oraz procentową poprawę jakości życia w skali CDLQI możemy wnioskować o wysokiej skuteczności etanerceptu w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży. Profil bezpieczeństwa oceniony na podstawie rezygnacji pacjentów z badania, wystąpienia działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, reakcji w miejscu iniekcji oraz wyników badań laboratoryjnych został określony jako dobry. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych (24,9%), zapalenie nosogardła (17,1%), paciorkowcowe zapalenie gardła (12,7%), ból głowy (11,6%) oraz zapalenie zatok (10,5%).

### 10.3. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że etanercept podawany drogą iniekcji podskórnych jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów pediatrycznych (od 6. r.ż.) z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), którzy nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (ChPL) zdarzenia niepożądane występujące u dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) są podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (na podstawie danych klinicznych). A zatem, do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) zaliczyć można wystąpienie: infekcji (w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia pęcherza, infekcji skórnych) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk). Często ( $\geq 1/10$  do  $< 1/10$ ) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, świąd i gorączka.

Na stronach *U.S. Food and Drug Administration* oraz ChPL zostały zawarte informacje, w których stwierdza się, że stosowanie blokerów TNF (w tym również preparatu Enbrel®) w populacji pacjentów pediatrycznych (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat) związane jest z ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych (odnotowano przypadki nowotworów niekiedy prowadzących do zgonu). Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. W związku z powyższym, na producentów ww. grupy leków FDA nakłada się obowiązek wzmocnionego nadzoru dot. bezpieczeństwa tych produktów.

Z drugiej jednak strony, dane przedstawione w przeglądzie *McCroskery 2010* sugerują, że zastosowanie etanerceptu w populacji dzieci i młodzieży nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów.

Na podstawie przeprowadzonej analizy opisów poszczególnych przypadków (*Cheng 2010, Fraga 2011, Kress 2006, Mazzotta 2011, Pappoutsaki 2006, Ruiz-Villaverde 2009, Sofa 2007*) można wnioskować, że leczenie etanerceptem w populacji dzieci i młodzieży jest terapią w pełni bezpieczną oraz związaną z niskim odsetkiem obserwowanych działań niepożądanych. Wykazano również, że psychospołeczny wpływ zastosowanej terapii jest bardzo pozytywny – umożliwił systematyczne uczęszczanie dzieci do szkoły oraz pozwolił na wykonywanie codziennych czynności.

[Redacted text block]



---

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Enbrel® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą.

## 11. WYNIKI PRZEGLĄDU INNYCH SYSTEMATYCZNYCH BADAŃ WTÓRNYCH

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

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 06-09-2012 r. a 07-09-2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 2 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej u dzieci i młodzieży.

Referencje dotyczące odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono poniżej:

1. *de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM: Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. J Am Acad Dermatol 2010, 62(6): 1013-1030.*
2. *McCroskery P, Wallace C, Lovell MD, Stryker S, Chernyukhin N, Blosch C et al.: Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. Pediatr Dermatol 2010, 27: 580.*

Dodatkowo, odnaleziono również abstrakt strukturalny NHS z 2008 r. (*National-Horizon-Scanning-Centre: Etanercept (Enbrel) for moderate-to-severe plaque psoriasis in children and adolescents (Structured abstract). Birmingham: National Horizon Scanning Centre 2008*), który po opublikowaniu pełnej wersji przeglądu, będzie stanowić podstawę do wydania rekomendacji oraz wytycznych klinicznych dla omawianej interwencji w analizowanym wskazaniu. W ocenie efektywności klinicznej etanerceptu w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą było 1 badanie RCT podwójnie zaślepienie: *NCT 00078819* (badanie włączone do analizy głównej raportu IA). Autorzy abstraktu wymieniają również trwające badanie *extension NCT 00141921* do ww. badania *NCT 00078819* (omówione w rozdziale dotyczącym dodatkowych danych dla ETA).

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej u dzieci.

**Tabela 52.**  
**Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej u dzieci (de Jager 2010, McCroskery 2010)**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																													
<p><b>de Jager 2010</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> University Medical Center St Radboud Foundation, który otrzymał finansowanie od Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii, jak również analiza rekomendacji dotyczących miejscowego oraz systemowego leczenia łuszczycy plackowatej u dzieci.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od stycznia 1980 do września 2008 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci poniżej 18 roku życia z potwierdzoną łuszczycą.</p> <p><b>Interwencja:</b> W niniejszym przeglądzie analizowano efektywność kliniczną różnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu łuszczycy u dzieci*. Ze względu na fakt, iż w niniejszym raporcie interwencją ocenianą jest etanercept, analizę wyników przeglądu ograniczono wyłącznie do ocenianej interwencji (ETA).</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> PASI, poprawa kliniczna (brak lub redukcja zmian łuszczycowych), brak poprawy, działania niepożądane.</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> 12-tygodniowe badanie RCT (ETA vs placebo), opis serii przypadków, opis przypadku.</p> <p><b>Język:</b> angielski</p>	<p><b>Włączone badania:</b> w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w 3 medycznych bazach danych (PubMed, Embase oraz Cochrane) odnaleziono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1 publikację będącą randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnym zaślepieniem, w którym oceniono efektywność kliniczną etanerceptu w porównaniu z PL – Paller 2008;</li> <li>➤ 2 opisy serii przypadków;</li> <li>➤ 4 opisy przypadku.</li> </ul> <p><b>Wyniki skuteczności klinicznej:</b></p> <p>I. <i>Badanie RCT (ETA 0,8 mg/kg vs PL)</i></p> <p>Analizowane w przeglądzie badanie jest włączone do analizy głównej niniejszego raportu (Paller 2008).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>ETA</th> <th>PL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PASI 90</b></td> <td>27%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td><b>PASI 75</b></td> <td>57%</td> <td>11%</td> </tr> </tbody> </table> <p>II. <i>Opisy przypadków</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Opis przypadku</th> <th>Wiek pacjenta</th> <th>Dawka leku/ Czas leczenia</th> <th>Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Hoang and Burruss 2007</b></td> <td>14 lat</td> <td>ETA 25 mg 8 miesięcy</td> <td>Likwidacja zmian łuszczycowych z wyjątkiem łuszczycy na łokciach i kolanach: <b>100%</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fabrizi 2007</b></td> <td>22 miesiące</td> <td>ETA 0,4 mg/kg 6 miesięcy</td> <td>PASI 37 &gt; 1,2 w 12 tyg. leczenia</td> </tr> <tr> <td><b>Safa 2007</b></td> <td>7 lat</td> <td>ETA 0,4 mg/kg ≥ 6 miesięcy</td> <td>Znacząca poprawa kliniczna: <b>100%</b></td> </tr> <tr> <td><b>Farnsworth 2005</b></td> <td>14 lat</td> <td>ETA 25 mg 8 miesięcy</td> <td>Brak poprawy: <b>100%</b></td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	ETA	PL	<b>PASI 90</b>	27%	7%	<b>PASI 75</b>	57%	11%	Opis przypadku	Wiek pacjenta	Dawka leku/ Czas leczenia	Wyniki	<b>Hoang and Burruss 2007</b>	14 lat	ETA 25 mg 8 miesięcy	Likwidacja zmian łuszczycowych z wyjątkiem łuszczycy na łokciach i kolanach: <b>100%</b>	<b>Fabrizi 2007</b>	22 miesiące	ETA 0,4 mg/kg 6 miesięcy	PASI 37 > 1,2 w 12 tyg. leczenia	<b>Safa 2007</b>	7 lat	ETA 0,4 mg/kg ≥ 6 miesięcy	Znacząca poprawa kliniczna: <b>100%</b>	<b>Farnsworth 2005</b>	14 lat	ETA 25 mg 8 miesięcy	Brak poprawy: <b>100%</b>
Punkt końcowy	ETA	PL																														
<b>PASI 90</b>	27%	7%																														
<b>PASI 75</b>	57%	11%																														
Opis przypadku	Wiek pacjenta	Dawka leku/ Czas leczenia	Wyniki																													
<b>Hoang and Burruss 2007</b>	14 lat	ETA 25 mg 8 miesięcy	Likwidacja zmian łuszczycowych z wyjątkiem łuszczycy na łokciach i kolanach: <b>100%</b>																													
<b>Fabrizi 2007</b>	22 miesiące	ETA 0,4 mg/kg 6 miesięcy	PASI 37 > 1,2 w 12 tyg. leczenia																													
<b>Safa 2007</b>	7 lat	ETA 0,4 mg/kg ≥ 6 miesięcy	Znacząca poprawa kliniczna: <b>100%</b>																													
<b>Farnsworth 2005</b>	14 lat	ETA 25 mg 8 miesięcy	Brak poprawy: <b>100%</b>																													

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
			<p>III. Opisy serii przypadków</p> <table border="1" data-bbox="828 770 1418 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="828 770 956 831">Opis przypadku</th> <th data-bbox="956 770 1059 831">N Wiek</th> <th data-bbox="1059 770 1211 831">Dawka leku/Czas leczenia</th> <th data-bbox="1211 770 1418 831">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="828 831 956 902">Papoutsaki 2006</td> <td data-bbox="956 831 1059 902">N=4 6-15 lat</td> <td data-bbox="1059 831 1211 902">ETA 0,4 mg/kg 24-≥86 tyg.</td> <td data-bbox="1211 831 1418 902">GPP* i EP** : PASI 25,8 » 0; 21,2 » 0 PPP*** i EP** : PASI 27,4 » 5,9; 9,2 » 2,2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 902 956 943">Kress 2006</td> <td data-bbox="956 902 1059 943">N=3 9-16 lat</td> <td data-bbox="1059 902 1211 943">ETA 0,4 mg/kg 27; 27; 30 msc.</td> <td data-bbox="1211 902 1418 943">Prawie całkowicie ustąpiły: <b>100%</b></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="828 943 1016 963">*GPP- pustular psoriasis</p> <p data-bbox="828 960 1067 981">**EP – erythrodermic psoriasis</p> <p data-bbox="828 978 1035 999">*** Palmoplantar psoriasis</p> <p data-bbox="828 1005 1035 1025"><b>Wyniki bezpieczeństwa:</b></p> <p data-bbox="828 1037 1449 1187">Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ETA analizowano podczas fazy <i>extension</i>, prowadzonej w warunkach próby otwartej (Paller 2008). W ocenianym okresie obserwacji odnotowano wystąpienie 4 poważnych działań niepożądanych wśród których wystąpiły 3 przypadki infekcji (2 przypadki nieżytu żołądka i jelit oraz 1 przypadek zapalenia płuc). Jeden przypadek drożdżowej infekcji zidentyfikowano w innym doniesieniu klinicznym, w którym zastosowano etanercept (Hoang 2007). Przypadek łagodnej infekcji w miejscu iniekcji odnotowano w opisie serii przypadków Kress 2006.</p> <p data-bbox="828 1189 1404 1229">W pozostałych opisach przypadków nie odnotowano działań niepożądanych związanych z zastosowaną interwencją (ETA).</p> <p data-bbox="828 1236 1286 1256"><b>Wnioski zgodnie z klasyfikacją dowodów (Poziom A):</b></p> <p data-bbox="828 1265 1449 1323">Etanercept jest skutecznym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej. Krótkoterminowymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były zazwyczaj infekcje.</p>	Opis przypadku	N Wiek	Dawka leku/Czas leczenia	Wyniki	Papoutsaki 2006	N=4 6-15 lat	ETA 0,4 mg/kg 24-≥86 tyg.	GPP* i EP** : PASI 25,8 » 0; 21,2 » 0 PPP*** i EP** : PASI 27,4 » 5,9; 9,2 » 2,2	Kress 2006	N=3 9-16 lat	ETA 0,4 mg/kg 27; 27; 30 msc.	Prawie całkowicie ustąpiły: <b>100%</b>
Opis przypadku	N Wiek	Dawka leku/Czas leczenia	Wyniki												
Papoutsaki 2006	N=4 6-15 lat	ETA 0,4 mg/kg 24-≥86 tyg.	GPP* i EP** : PASI 25,8 » 0; 21,2 » 0 PPP*** i EP** : PASI 27,4 » 5,9; 9,2 » 2,2												
Kress 2006	N=3 9-16 lat	ETA 0,4 mg/kg 27; 27; 30 msc.	Prawie całkowicie ustąpiły: <b>100%</b>												

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>McCroskery 2010</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Immunex Corporation zależnym od Amgen Inc, Wyeth Pharmaceuticals należącym obecnie do Pfizer</p>	<p><b>Cel:</b> analiza światowych doświadczeń związanych z terapią etanerceptem u pediatrycznych pacjentów, jak również ocena wpływu zastosowanego leczenia na częstość występowania nowotworów.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1998-2009 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci, u których zastosowano leczenie ETA przed 18 r.ż. oraz u których potwierdzono wystąpienie nowotworu przed 22 rokiem życia.</p> <p><b>Interwencja:</b> etanercept</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, brak grupy kontrolnej.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wystąpienie nowotworów.</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> badania kliniczne, badania rejestracyjne, badania postmarketingowe, inne doniesienia literaturowe.</p>	<p>Wynik dotyczące częstości występowania nowotworów w populacji pediatrycznej, u których zastosowano leczenie etanerceptem przedstawiono w rozdziale „Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych”.</p>

\* leki biologiczne (etanercept, infiksimum), miejscowe kortykosteroidy, analogi witaminy D, inhibitory kalcyneuryny, dithranol, fototerapia, antybiotykochemoterapia, retinoidy, cyklosporyny, metotreksat, inne miejscowe lub systemowe terapie (laser ekscymerowy, tazaroten, kwas kumarynowy, dapson oraz prednizon).

## 12. OGRANICZENIA

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przeglądów systematycznych w ocenie ograniczeń należy uwzględnić cechy samej analizy, jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację mają stanowić dzieci, młodzież i dorośli pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (PASI > 10, DLQI > 10, a w przypadku pacjentów pediatrycznych CDLQI > 10, BSA > 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie<sup>9</sup> lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, retinoidy metotreksat lub PUVA.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w projekcie programu lekowego

W niniejszej analizie badaną populację stanowili pacjenci pediatryczni (tj. od 6. roku życia), populacja pacjentów powyżej 18 roku życia stanowi przedmiot odrębnej analizy [3].

Pomimo określenia populacji docelowej jako: pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą, w analizie uwzględniono badanie w populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej. Takie podejście tłumaczy zgodność kryteriów łuszczycy ciężkiej: PASI > 10, BSA > 10, DLQI (CDLQI) > 10 w projekcie programu lekowego z kryteriami oceny łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej wg wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego [4]. Pomimo różnej nomenklatury, populacja objęta analizowanymi badaniami klinicznymi odpowiada populacji docelowej przedstawionej we wniosku refundacyjnym.

A zatem, w ramach niniejszej analizy na etapie wyszukiwania zostałyby wykluczone wszystkie badania, w których oceniano pacjentów: powyżej 18 r.ż. (pacjenci dorośli) czy ze wskaźnikiem PASI < 10, CDLQI < 10 oraz BSA < 10, pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów czy zeszywniającym zapaleniem stawów. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Enbrel® [5], etanercept w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowata) podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie. W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały etanercept w dawce innej niż określonej w ChPL oraz uwzględniały okres leczenia krótszy niż 12 tygodni zostałyby wykluczone z niniejszej analizy.

<sup>9</sup> Zgodnie z ChPL dla leku Enbrel®, pacjenci z grupy „nieodpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

Dodatkowo, z analizy głównej, w momencie zidentyfikowania, zostałyby wyłączone badania: bez grupy kontrolnej, z nieadekwatną grupą kontrolną, bez randomizacji, przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (*cross-over*). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Należy podkreślić również fakt, iż autorzy raportu nie włączyli publikacji dostępnych w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 07 września 2012 r. odnaleziono 1 badanie (*Paller 2008*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. We włączonym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną etanerceptu z placebo w populacji pacjentów od 4. do 17. roku życia z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowata).

Okres obserwacji uwzględniony w badaniu *Paller 2008*, w którym bezpośrednio porównywano ETA z PL (z zastosowaniem randomizacji oraz podwójnego zaślepienia) w populacji dzieci i młodzieży (od 4. do 17. r.ż.) z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej (tj. PASI > 12, BSA > 10, sPGA > 3), u których łuszczycą w przeszłości trwała co najmniej 6 miesięcy oraz którzy byli lub są aktualnie leczeni z wykorzystaniem fototerapii lub terapii systemowej (tj. metotreksat, cyklosporyna lub retinoidy) lub ci, którzy w opinii badacza mieli słabą odpowiedź na leczenie po zastosowanej terapii miejscowej dotyczy jedynie pierwszych 12 tygodni leczenia (etap I).

W przypadku kolejnych etapów leczenia (etap II oraz etap III) okres obserwacji został rozciągnięty do 48 tygodni leczenia (etap II: od 13. do 36 tyg. oraz etap III: od 37. do 48 tyg.). Powyższe etapy badania *Paller 2008* niosą istotne informacje z zakresu efektywności klinicznej i zostały przedstawione jako dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej ETA. Z drugiej jednak strony, autorzy raportu nie włączyli ich do analizy głównej raportu z uwagi na brak grupy kontrolnej (etap II: wszyscy pacjenci otrzymują ETA) czy nieadekwatną populację (etap III: tylko pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75).

Schemat wieloetapowości zastosowany w badaniu *Paller 2008* jest jak najbardziej powszechny oraz prawidłowy, wynikający z samej jednostki chorobowej oraz jej przewlekłego charakteru.

Należy jednak pamiętać, że niektóre działania niepożądane mogą ujawnić się po upływie wyżej wymienionego okresu. Istnieje, zatem konieczność uzupełnienia danych dotyczących profilu bezpieczeństwa o próby kliniczne z dłuższym okresem obserwacji. W związku z powyższym, w dodatkowych danych dotyczących efektywności klinicznej etanerceptu uwzględniono wyniki m.in. fazy *extension* badania *Paller 2008* (okres leczenia wynoszący około 2 lata, nie wliczając okresu leczenia zastosowanego w badaniu *Paller 2008*) oraz w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

uwzględniono [REDACTED] jak również opisy przypadków (*case-reports* oraz *case-series*). Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu pediatrycznych pacjentów z ciężką łuszczycą zwykłą (plackowatą) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w projekcie programu lekowego. Przyjęty w badaniu sposób dawkowania etanerceptu był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności etanerceptu dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

### 12.1. Ograniczenia wyników

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [6] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Na podstawie materiałów zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 18 Listopad 2004. Data for coming into operations: June 2005*) [7] efektywność leków biologicznych w leczeniu łuszczycy powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą takich narzędzi jak: wizualna ocena zmian skórnych czy obszar zajętej powierzchni ciała w skali BSA; ocena nasilenia choroby mierzona w skali PGA; wskaźnika stopnia rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI. Inne punkty końcowe brane pod uwagę w ww. wytycznych dotyczą m.in.: jakości życia pacjenta mierzonej za pomocą skal: DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz PDI (ang. *Psoriasis Disability Index*).

Powyższe informacje potwierdza opinia polskiej grupy 99 lekarzy z oddziałów dermatologicznych



(61 specjalistów i 38 rezydentów). Przeprowadzone badanie ankietowe oceniające postawy lekarzy w leczeniu łuszczycy zwykłej w codziennej praktyce lekarskiej wykazało, iż zdecydowana większość ankietowanych (83,8%) za główny parametr do oceny nasilenia łuszczycy przyjmowała skalę PASI. Dodatkowo, ponad połowa (54,5%) korzystała również z samooceny ciężkości choroby (54,5%). Stosunkowo rzadko oceniano subiektywny wpływ choroby na pacjenta (21,2%) [8].

Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili powyższe dane i zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI (PASI 90, PASI 75, PASI 50), globalna ocena nasilenia choroby określona przez lekarza (odpowiedź w skali sPGA), jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI (dziecięca wersja kwestionariusza DLQI), zgony, rezygnacje z leczenia, działania niepożądane. Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

A zatem, głównym punktem końcowym rozważanym w niniejszej analizie klinicznej była poprawa oceniana wskaźnikiem PASI 75, definiowana jako poprawa stanu skóry o co najmniej 75%. Pochodnym PASI 75 jest poprawa kliniczna o co najmniej 50% (PASI 50) oraz o co najmniej 90% (PASI 90) – również uwzględnione w analizie. Przewlekły charakter choroby, jaką jest ciężka postać łuszczycy istotnie wpływa na jakość życia pacjentów. A zatem pierwszorzędnym punktem końcowym uwzględnionym w raporcie jest ocena jakości życia mierzona kwestionariuszem CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*).

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanym badaniu klinicznym *Paller 2008* włączonym do przeglądu (tylko skuteczność dla etapu I) w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) została zachowana. Zachowanie analizy ITT sprawia, iż przeprowadzona analiza charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (zachowanie istoty randomizacji = równomierny rozkład czynników zakłócających tj. wiek, stopień zaawansowania choroby, wykształcenie etc.).

Istotnym jest jednak fakt, iż wyniki etapu II ww. badania (od 12. do 36. tyg.) oraz fazy *extension* dotyczą jedynie grupy ocenianej interwencji (brak grupy kontrolnej). Natomiast wyniki dla III etapu (od 36. do 48. tyg.) mogą być obciążone błędem przeszacowania, wynikającym z faktu, iż do tego etapu włączano jedynie pacjentów z uzyskaną odpowiedzią PASI 75.

W przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych.

Według polskich wytycznych skuteczność etanercept w łuszczycy plackowatej należy oceniać w 12 tygodniu leczenia. W przypadku braku zadowalającej poprawy klinicznej stanu pacjenta (zmniejszenie wartości PASI o 75% względem wartości przed rozpoczęciem terapii lub zmniejszenie wskaźnika PASI o 50% - 75%, gdy równocześnie występuje pogorszenie jakości życia ocenionej w skali DLQI tj. obniżenie o min. 5 punktów) należy przerwać leczenie.

W niniejszym przeglądzie wyniki analizy głównej dotyczącej porównania ETA vs PL: zostały

przedstawione po 12 tygodniach leczenia (od początku badania do 12 tyg.). Jest to wystarczający oraz zgodny z polskim wytycznymi okres leczenia, w którym należy dokonać oceny efektywności klinicznej etanerceptu.

Dodatkowo, w osobnym rozdziale 6 (*Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej etanerceptu w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*) przedstawiono wyniki: dla kolejnych okresów leczenia (etap II i III) przedstawionych w próbie klinicznej *Paller 2008* (maksymalnie do 48 tygodnia) oraz dla fazy *extension* (dodatkowe 96 tyg.). Powyższe wyniki charakteryzują się niższą wiarygodnością wewnętrzną, ale niosą istotne informacje dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w długim okresie czasu.

Kwestią, która może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu jest stosowanie przez pacjentów leków dodatkowych. We włączonym badaniu *Paller 2008* w czasie trwania obserwacji dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów (miejscowo) na skórę głowy, pach i pachwin o niskiej bądź średniej mocy.

Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji. Autorzy raportu jednomyślnie stwierdzili, iż zastosowane leczenie miejscowe u pacjentów z łuszczycą zwykłą jest standardową praktyką kliniczną i w związku z tym nie wpływa na wypaczenie wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy. Jedynie brak informacji na temat ww. leczenia dodatkowego może wpłynąć na otrzymane wyniki i spowodować ich niedoszacowanie.

Rygorystyczne kryteria włączenia pacjentów do analizowanych prób klinicznych zmniejszają możliwość odniesienia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej.

W przypadku próby klinicznej *Paller 2008* nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu. Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

## 13. DYSKUSJA

### 13.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Enbrel® (etanercept) nie zastosowano limitów dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych rekordów zastosowano jedynie limit w postaci jednostki chorobowej tj.: łuszczycy zwykła (plackowata) okresu dziecięcego. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego leku.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczenia niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Należy jednak podkreślić, iż po analizie pełnych tekstów, nie wyłączono żadnej publikacji z powodu języka, w jakim opublikowano doniesienie.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego, niezależnie przez 2 osoby do dn. 07 września 2012 r. zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne *Paller 2008* (*Landells 2010, Langley 2011, Paller 2008, Paller 2010a, Paller 2010b, Siegfried 2010*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego raportu.

Celem analizowanej próby klinicznej była ocena efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) w porównaniu z placebo w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

### 13.2. Wybór komparatora

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **13.3. Wiarygodność zewnętrzna**

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszego raportu mają stanowić pacjenci pediatryczni tj. dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieodpowiednio odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [6].

[REDACTED]

Rozpatrywana populacja docelowa stanowi rozszerzenie populacji (o dzieci powyżej 6 roku życia) zaopiniowanej przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego (AOTM 77/2011) [8]. Należy nadmienić, iż ocena nasilenia procesu łuszczycowego w programie terapeutycznym zaopiniowanym przez AOTM jest zgodna z definicją ciężkiej łuszczycy przedstawioną w ww projekcie programu lekowego.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonej do niniejszego raportu próbie klinicznej (Paller 2008) jest zbieżna z populacją docelową. Podstawową klasyfikacją, która posłużyła ocenie stanu zdrowia pacjentów była skala oceniająca stopień rozległości i nasilenia zmian skórnych PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) oraz kwestionariusz oceny jakości życia CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index). Do udziału w analizowanej próbie klinicznych zakwalifikowano dzieci i młodzież w wieku od 4. do 17. r.ż. z aktywną, lecz klinicznie stabilną łuszczycą, obejmującą  $\geq 10\%$  powierzchni ciała (BSA) z minimalnym wskaźnikiem

PASI  $\geq$  12, którzy byli lub są aktualnie leczeni z wykorzystaniem fototerapii lub terapii systemowej (tj. metotreksat, cyklosporyna lub retinoidy) lub mieli słabą odpowiedź na leczenie po zastosowanej terapii miejscowej.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonej próbie klinicznej *Paller 2008* można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższym eksperymencie są zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych.

Analizę statystyczną bezpośrednio porównującą ETA z PL przeprowadzono jedynie dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego pierwsze 12 tygodni leczenia. Natomiast rezultaty uzyskane po II etapie (od 13. do 36 tyg.) i III etapie (od 37. do 48 tyg.) badania *Paller 2008* z uwagi na brak grupy kontrolnej (etap II) lub nieadekwatność analizowanej populacji (etap III: pacjenci z uzyskaną odpowiedzią PASI 75) zostały przedstawione osobno w rozdziale (bez dodatkowych obliczeń statystycznych autorów raportu).

Czasy obserwacji w analizowanym eksperymencie klinicznym uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa etanerceptu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili zalecenia *European Medicines Agency* zawarte w dokumencie: „*Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*” [9] oraz opinie ekspertów medycznych z dziedziny dermatologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

We włączonej próbie klinicznej analizowano takie punkty końcowe jak: odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI, ocena nasilenia choroby mierzona w skali sPGA oraz jakość życia oraz działania niepożądane.

Długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia oraz liczebność badanych populacji (przeprowadzona statystyczna agregacja danych) pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

#### **13.4. Wiarygodność wewnętrzna**

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy badanie (*Paller 2008*) oznaczone zostało numerem II A co oznacza, że stanowi poprawnie zaprojektowaną kontrolną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny skuteczności terapii (wyniki dla I etapu badania: pierwsze 12 tyg.). W przypadku II etapu badania *Paller 2008*, wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w schemacie *open-label*, natomiast III etap badania był ponownie podwójnie zaślepionym etapem,

w którym pacjentów z odpowiedzią PASI 75 poddano procesowi powtórnej randomizacji do grupy etanerceptu i placebo.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Badanie *Paller 2008* (dotyczy fazy I badania) otrzymało 4 punkty na 5 możliwych do zdobycia, z uwagi na brak opisu zastosowanego podwójnego maskowania.

Autorzy publikacji nie przedstawili jednak informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

Wyniki analizy skuteczności (PASI 50, PASI 75, PASI 90, sPGA, jakość życia) dla pierwszych 12-tygodni badania *Paller 2012* zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Wnioskowanie na podstawie wyników dla populacji ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. Szczegółowe dane dotyczące tej problematyki zostały opisane w ograniczeniach wyników (rozdział 12.1).

### **13.5. Dyskusja z innymi przeglądami systematycznymi**

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale 11 („Wyniki przeglądu innych systematycznych badań wtórnych”).

## 14. ZAŁĄCZNIKI

### 14.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 53  
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (etanercept)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	etanercept	159
2.	enbrel	13
3.	"TNTR-Fc"	0
4.	"TNT receptor fusion protein"	1
5.	"TNR 001"	0
6.	"TNR-001"	0
7.	"TNR001"	0
8.	"TNF receptor type II-IgG fusion protein"	0
9.	"recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein"	0
10.	"Wyeth brand of etanercept"	0
11.	"Immunex brand of etanercept"	0
12.	"TNFR-Fc fusion protein"	0
13.	"soluble tumor necrosis factor receptor"	0
14.	"soluble TNF receptor type I"	0
15.	"recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein"	0
16.	"tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein"	0
17.	"rhu-TNFR:Fc"	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	159
19.	psoriasis	154
20.	"psoriasis vulgaris"	5
21.	"psoriasis"	0
22.	"nummular psoriasis"	0
23.	"plaque psoriasis"	47
24.	Childhood Psoriasis	1
25.	psoriasis children	0
26.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	154
27.	#18 AND #26	38

Data ostatniego wyszukiwania: 07.09.2012 r.



## 14.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

**Tabela 54**  
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	etanercept	4 671
2.	TNFR-Fc fusion protein [Supplementary concept]	3 448
3.	enbrel	3 509
4.	TNTR-Fc	3 457
5.	TNT receptor fusion protein	3 457
6.	TNR 001	3 457
7.	TNR-001	3 457
8.	TNR001	0
9.	TNF receptor type II-IgG fusion protein	3 457
10.	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein	3 457
11.	Wyeth brand of etanercept	3 457
12.	Immunex brand of etanercept	3 457
13.	TNFR-Fc fusion protein	3 457
14.	soluble tumor necrosis factor receptor	7 652
15.	soluble TNF receptor type I	2 227
16.	recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein	712
17.	tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein	3 861
18.	rhu-TNFR:Fc	2
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	<b>12 257</b>
20.	psoriasis	32 965
21.	psoriasis [Mesh]	27 517
22.	psoriasis vulgaris	2 389
23.	psoriasis	32 966
24.	nummular psoriasis	48
25.	plaque psoriasis	2 222
26.	Childhood Psoriasis	293
27.	psoriasis children	2 678
28.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	<b>32 966</b>
29.	<b>#19 AND #28</b>	<b>1 164</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 06.09.2012 r.

**Tabela 55**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(etanercept): ti, ab, kw	431
2.	(enbrel): ti, ab, kw	28
3.	(TNTR-Fc): ti, ab, kw	0
4.	(TNT receptor fusion protein): ti, ab, kw	0
5.	(TNR 001): ti, ab, kw	4
6.	(TNR-001): ti, ab, kw	0
7.	(TNR001): ti, ab, kw	0
8.	(TNF receptor type II-IgG fusion protein): ti, ab, kw	1
9.	(recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein): ti, ab, kw	1
10.	(Wyeth brand of etanercept): ti, ab, kw	0
11.	(Immunex brand of etanercept): ti, ab, kw	0
12.	(TNFR-Fc fusion protein): ti, ab, kw	9
13.	(soluble tumor necrosis factor receptor): ti, ab, kw	272
14.	(soluble TNF receptor type I): ti, ab, kw	10
15.	(recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein): ti, ab, kw	20
16.	(tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein): ti, ab, kw	25
17.	(rhu-TNFR:Fc): ti, ab, kw	0
18.	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	<b>697</b>
19.	(psoriasis): ti, ab, kw	2 775
20.	Mesh descriptor Psoriasis explode all treea	1 669
21.	(psoriasis vulgaris): ti, ab, kw	336
22.	(psoriasis): ti, ab, kw	2
23.	(nummular psoriasis): ti, ab, kw	8
24.	(plaque psoriasis): ti, ab, kw	788
25.	(psoriasis children): ti, ab, kw	118
26.	(Childhood Psoriasis): ti, ab, kw	3
27.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	<b>2 863</b>
28.	(#18 AND #27)	<b>129</b>

Data wyszukiwania 07.09.2012 r.

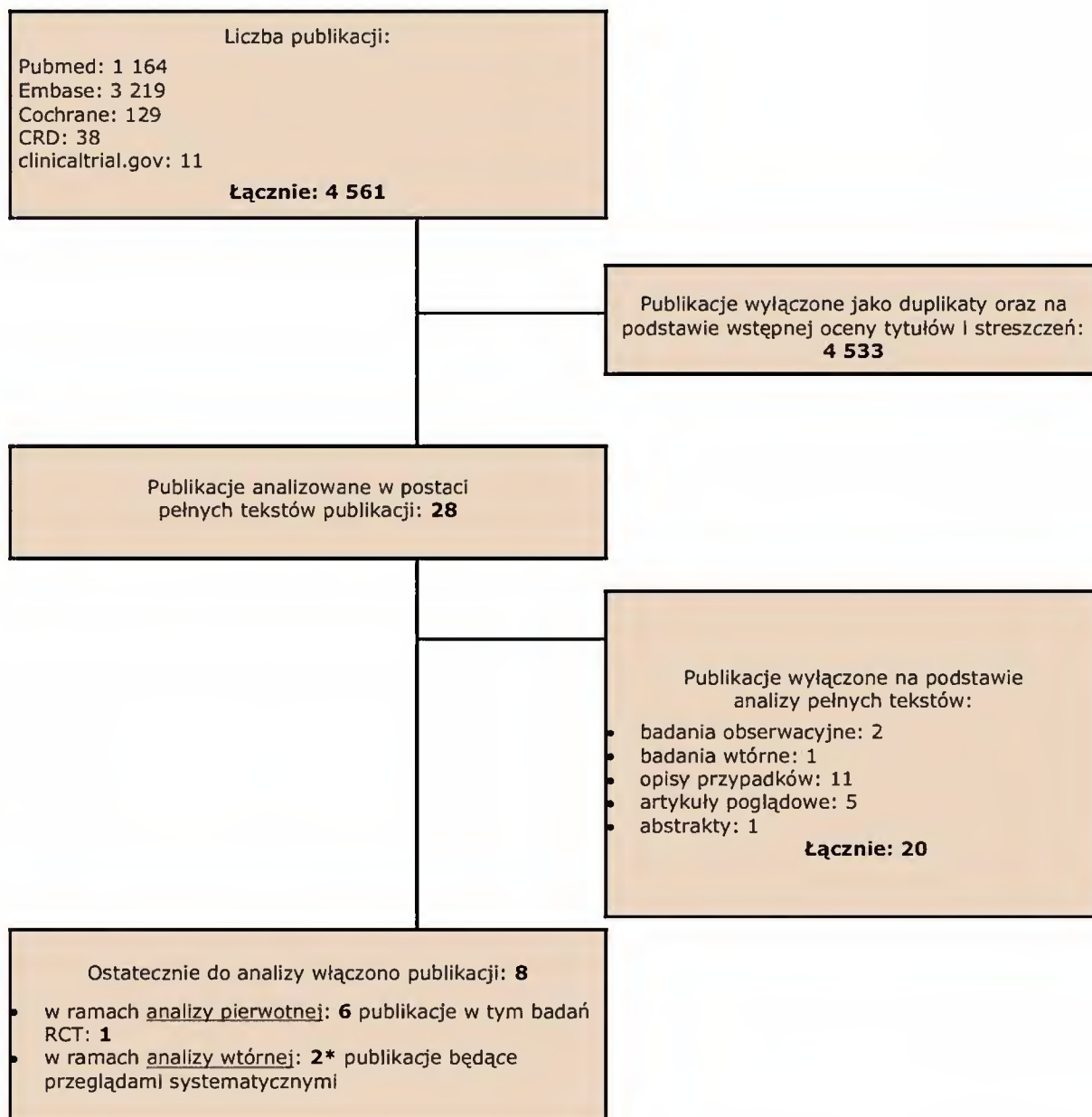
**Tabela 56**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	etanercept	15 341
2.	'etanercept'/exp OR etanercept	15 341
3.	enbrel	2 617
4.	'tntr-fc'	0
5.	'tnt receptor fusion protein'	0
6.	'tnr 001'	7
7.	'tnr-001'	7
8.	'tnr001'	0
9.	'tnf receptor type ii-igg fusion protein'	1
10.	'recombinant human dimeric tnf receptor type ii-igg fusion protein'	1
11.	'wyeth brand of etanercept'	0
12.	'immunex brand of etanercept'	0
13.	'tnfr-fc fusion protein'	608
14.	'soluble tnf receptor type i'	578
15.	'soluble tumor necrosis factor receptor'	40
16.	'recombinant tumor necrosis factor receptor fc fusion protein'	5
17.	'tumor necrosis factor receptor fc fusion protein'	31
18.	'rhu-tnfr:fc'	4
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	<b>16 208</b>
20.	'psoriasis'	49 796
21.	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	49 796
22.	psoriasis AND vulgaris	6 471
23.	'psoriasis'	23
24.	nummular AND psoriasis	136
25.	plaque AND psoriasis	3 450
26.	childhood AND psoriasis	616
27.	psoriasis AND children	1 357
28.	'childhood'/exp OR childhood AND ('psoriasis'/exp OR psoriasis)	616
29.	'psoriasis'/exp OR psoriasis AND ('children'/exp OR children)	3 309
30.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	<b>49 801</b>
31.	#19 AND #30	<b>3 219</b>

Data wyszukiwania 07.09.2012

### 14.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



\* Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w dyskusji oraz w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

## 14.1. Opis skali Jadad

Tabela 57.  
Opis skali Jadad

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

### 14.1.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 58.  
Ocena wiarygodności badania Paller 2008

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

**14.1. Formularze ekstrakcji danych**

**Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)**

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Rodzaj AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

**Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)**

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

**14.2. Ocena zaawansowania łuszczycy w skali PASI**

Załącznik nr 11a do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ  
Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.

**Ocena zaawansowania łuszczycy - PASI**

Chory .....  
*imię i nazwisko*

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*nr PESEL*

Nr historii choroby pacjenta

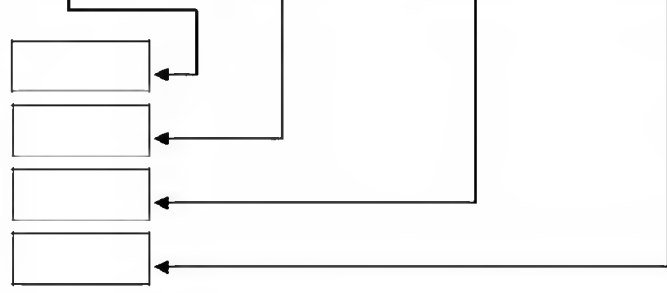
Data oceny PASI:     
*dzień    miesiąc    rok*

PASI – Psoriasis Area and Severity Index.

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień	Brak	Lekki	Średni	Nasilony	Bardzo nasilony		
Naciek							
Łuska							
Powierzchnia	0	<10%	≥10<30%	≥30<50%	≥50<70%	≥70<90%	≥90%

	Głowa (G)	Tulów (T)	K. górne (KG)	K. dolne (KD)
Rumień (E)				
Naciek (I)				
Łuska (D)				
Suma = E+I+D				
Powierzchnia (A)				
Suma x A				

x0,1 =                      x0,3 =                      x0,2 =                      x0,4 =



+

---

PASI =

.....  
podpis i pieczęć lekarza leczącego

## 15. PIŚMIENICTWO

### 15.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011.
3. „Analiza problemu decyzyjnego etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)” IA Kraków, 2012.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel® [zaktualizowana: 30-08-2012 r.]

8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1-12.

### 15.2. Badania pierwotne włączone do analizy głównej

#### **Etanercept vs placebo w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej)**

##### **Paller 2008 (NCT 00078819)**

1. Landells I, Paller AS, Pariser D, Kricorian G, Foehl J, Molta C et al.: Efficacy and safety of etanercept in children and adolescents aged (greater-than or equal to) 8 years with severe plaque psoriasis. Eur J Dermatol 2010, 20: 323-328.
2. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A et al.: 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 2011, 64: 64-70.
3. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I et al.: Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. New Engl J Med 2008, 358: 241-251.
4. Paller AS, Eichenfield LF, Langley RG, Leonardi CL, Siegfried EC, Creamer K et al.: Subgroup analyses of etanercept in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010, 63: e38-e41.
5. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, Creamer K et al.: Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010, 63: 762-768.

6. Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G: Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63: 769-774.

### **15.3. Wyniki innych systematycznych badania wtórnych**

1. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM: Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62(6): 1013-1030.
2. McCroskery P, Wallace C, Lovell MD, Stryker S, Chernyukhin N, Blosch C et al.: Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Dermatol* 2010, 27: 580.

### **15.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
  2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
  3. Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel® [zaktualizowana: 30-08-2012 r.]
- 
5. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 19-09-2012 r.]
  6. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 19-09-2012 r.]
  7. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 19-09-2012 r.]
  8. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm>
  9. McCroskery P, Wallace C, Lovell MD, Stryker S, Chernyukhin N, Blosch C et al.: Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Dermatol* 2010, 27: 580.
  10. Cheng S, Murphy R: The use of etanercept in children and adolescents with moderate-to-severe plaque psoriasis: A report of three successful cases. *Br J Dermatol* 2010, 163: 120.
  11. Fraga NA, Paim MF, Follador I, Ramos AN, Rego VR: Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. *An Bras Dermatol* 2011, 86: S144-S147.
  12. Kress DW: Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis [4]. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54: S126-S128.
  13. Mazzotta A, Saraceno R, Esposito M, Chimenti S: Etanercept, childhood and long-term safety: A case of five years treatment. *Eur J Dermatol* 2011, 21: 776-777.
  14. Papoutsaki M, Costanzo A, Mazzotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S: Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis [3]. *Br J Dermatol* 2006, 154: 181-183.

15. Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Abalos-Medina G: Adolescent plaque psoriasis: Our experience using etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23: 976-977.
16. Safa G, Loppin M, Bousser AM, Barbarot S: Etanercept in a 7-year-old boy with severe and recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56: S19-S20.


## 15.5. Ograniczenia

1. „Analiza problemu decyzyjnego etanerceptu (Enbrel®) w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej)” IA Kraków, 2012.
2. [Redacted]
3. [Redacted] Analiza porównawcza efektywności klinicznej etanerceptu (Enbrel®) z infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem oraz placebo w leczeniu łuszczycy zwykłej (plackowatej) u pacjentów dorosłych. Kraków 2012: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
4. Jacek Szepietowski, Zygmunt Adamski, Grażyna Chodorowska, Wiesław Gliński, Andrzej Kaszuba, Waldemar Placek, Lidia Rudnicka, Adam Reich. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 83-96
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® [zaktualizowana: 30-08-2012 r.]
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
7. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 18 Listopad 2004). Data for coming into operations: June 2005.
8. Reich A, Szepietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. *Dermatologia Kliniczna* 2011, 13 (2): 57-68.

## 15.6. Dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) infliksimab (Remicaade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.
3. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
4. Jacek Szepietowski, Zygmunt Adamski, Grażyna Chodorowska, Wiesław Gliński, Andrzej Kaszuba, Waldemar Placek, Lidia Rudnicka, Adam Reich. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 83-96

5. 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.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® [zaktualizowana: 30-08-2012 r.]

- 
8. Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa AOTM z dnia 24 października.2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.
  9. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis; CHMP/EWP/2454/02 corr. London, 18 Listopad 2004). Data for coming into operations: June 2005.

## 15.7. Badania wyłączone z analizy

Przedstawiono powody wykluczenia dla badań analizowanych w postaci pełnych tekstów, nie zamieszczono badań odrzuconych, jako duplikaty lub na podstawie analizy tytułów i streszczeń.

### 15.7.1. Badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne)

1. Oostveen AM, De Jager MEA, Van De Kerkhof PCM, Donders ART, De Jong EMGJ, Seyger MMB: The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: A longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. Br J Dermatol 2012, 167: 145-149.
2. Chandran NS, Gao F, Goon ATJ, Chong WS, Giam YC, Theng CTS: Clinical characteristics of childhood psoriasis in a multi-ethnic Asian population. J Dermatol 2012, 39: 278-279.

### 15.7.2. Opisy przypadków (case reports, case-series)

3. Beikert FC, Augustin M, Radtke MA: [Etanercept in juvenile psoriasis]. Hautarzt 2012, 63: 406-410.
4. Cheng S, Murphy R: The use of etanercept in children and adolescents with moderate-to-severe plaque psoriasis: A report of three successful cases. Br J Dermatol 2010, 163: 120.
5. Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C: Etanercept in infants: Suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept [1]. Eur J Dermatol 2007, 17: 245.
6. Fraga NA, Paim MF, Follador I, Ramos AN, Rego VR: Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. An Bras Dermatol 2011, 86: S144-S147.
7. Hawrot AC, Metry DW, Theos AJ, Levy ML: Etanercept for psoriasis in the pediatric population: Experience in nine patients. Pediatr Dermatol 2006, 23: 67-71.
8. Kress DW: Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis [4]. J Am Acad Dermatol 2006, 54: S126-S128.



9. Mazzotta A, Saraceno R, Esposito M, Chimenti S: Etanercept, childhood and long-term safety: A case of five years treatment. *Eur J Dermatol* 2011, 21: 776-777.
10. Papoutsaki M, Costanzo A, Mazzotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S: Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis [3]. *Br J Dermatol* 2006, 154: 181-183.
11. Perez-Barrio S, Careaga JM: [Etanercept in childhood psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr* 2010, 101 Suppl 1: 50-54.
12. Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Abalos-Medina G: Adolescent plaque psoriasis: Our experience using etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23: 976-977.
13. Safa G, Loppin M, Bousser AM, Barbarot S: Etanercept in a 7-year-old boy with severe and recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56: S19-S20.

### **15.7.3. Wtórne (analizy *post-hoc*)**

14. Varni JW, Globe DR, Gandra SR, Harrison DJ, Hooper M, Baumgartner S: Health-related quality of life of pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: Comparisons to four common chronic diseases. *Eur J Pediatr* 2012, 171: 485-492.

### **15.7.4. Artykuły poglądowe**

15. Bhutani T, Kamangar F, Cordoro KM: Management of pediatric psoriasis. *Pediatr Ann* 2012, 41: e1-e7.
16. Benoit S, Hamm H: Psoriasis in childhood and adolescence : Clinical features and therapy. *Hautarzt* 2009, 60: 100-108.
17. Fischer G: Psoriasis in children. *Med Today* 2006, 7: 46.
18. Sticherling M: [Children and adolescents with psoriasis. What therapy is recommended?]. *Hautarzt* 2012, 63: 192-201.
19. Sticherling M, Minden K, Kuster RM, Krause A, Borte M: [Psoriasis und Psoriasis arthritis in childhood and adolescence. Overview and consensus statement of the 9th Worlitz Expert Round Table Discussion 2006 for the Society for Child and Adolescent Rheumatology]. *Z Rheumatol* 2007, 66: 349-354.

### **15.7.5. Abstrakty**

20. National-Horizon-Scanning-Centre: Etanercept (Enbrel) for moderate-to-severe plaque psoriasis in children and adolescents (Structured abstract). Birmingham : National Horizon Scanning Centre 2008 (abstract).

## 16. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań nieopublikowanych .....	26
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Paller 2008</i> ).....	31
Tabela 3. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania <i>Paller 2008</i> .....	33
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>Paller 2008</i> ).....	34
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania dla 12-tygodniowego okresu leczenia (etap I) ( <i>Paller 2008</i> ).....	35
Tabela 6. Charakterystyka interwencji na poszczególnych etapach badania <i>Paller 2008</i> .....	36
Tabela 7. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych dla 12-tygodniowego okresu leczenia ( <i>Paller 2008</i> ) .....	38
Tabela 8. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50%, 75% lub 90% poprawa stanu skóry wg PASI wraz z obliczonym ilorazem szans dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ) .....	39
Tabela 9. Zestawienie parametrów EBM dotyczących PASI 50, PASI 75 i PASI 90; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ).....	40
Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% oraz 75% poprawa stanu skóry wg PASI pogrupowanych z uwagi na wiek pacjenta (dzieci: 4-11 r.ż. oraz młodzież: 12-17 r.ż.) wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji – 12 tyg.; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ) .....	41
Tabela 11. Zestawienie parametrów EBM dotyczących PASI 50 oraz PASI 75 z podziałem na wiek pacjentów (dzieci: 4-11 r.ż. oraz młodzież: 12-17 r.ż.); ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ).....	42
Tabela 12. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź sPGA 0/1 wraz z obliczonym ilorazem szans dla 12-tygodniowego okresu obserwacji; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ).....	43
Tabela 13. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia odpowiedzi sPGA 0/1 ( <i>Paller 2008</i> ).....	43
Tabela 14. Średnia procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ).....	45
Tabela 15. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza CDLQI u pacjentów, którzy uzyskali procentową poprawę PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali ww. odpowiedzi na leczenie; okres leczenia: 12 tyg. ( <i>Paller 2008</i> ) .....	46
Tabela 16. Średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali CDLQI po 12-tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ).....	46
Tabela 17. Średnia całkowita liczba punktów w skali PedsQL na początku badania oraz po 12-tyg. leczeniu; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ) .....	48
Tabela 18. Średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali PedsQL po 12-tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ).....	48
Tabela 19. Ocena wpływu choroby na sytuację rodziny - kwestionariusz <i>Stein Impact on Family Scale</i> ; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ).....	49
Tabela 20. Ocena wpływu choroby na sytuację rodziny - kwestionariusz <i>Harter Self-Perception Profile for Children</i> ; ETA vs PL ( <i>Paller 2008</i> ) .....	50

Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji: 12 tyg.; ETA vs PL (Paller 2008) .....	51
Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie PASI 50, PASI 75, PASI 90 dla dwóch okresów obserwacji: 24. oraz 36 tydzień leczenia ETA (Paller 2008) ..	54
Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź sPGA 0/1 dla dwóch okresów obserwacji: 24. oraz 36. tydzień leczenia ETA (Paller 2008) .....	55
Tabela 24. Średnia procentowa poprawa jakości życia w skali CDLQI w 36. tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (Paller 2008) .....	56
Tabela 25. Opis utraty pacjentów w II etapie badania Paller 2008 .....	56
Tabela 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do III etapu (od 37. do 48 tyg. leczenia): <i>withdrawal-retreatment period</i> (powtórna randomizacja) (Paller 2008) .....	58
Tabela 27. Charakterystyka interwencji dla III etapu leczenia uwzględnionego w badaniu Paller 2008* .....	59
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie PASI 75 (od 37. do 48 tyg.). (Paller 2008*) .....	59
Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali lub utrzymali odpowiedź na leczenie PASI 75; etap III leczenia: od 37. do 48 tyg. (Paller 2008*) – <i>observed cases</i> .....	60
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła lub została utrzymana odpowiedź PGA 0/1; etap III badania: od 37. do 48. tyg. (Paller 2008*) – <i>observed cases</i> .....	61
Tabela 31. Opis utraty pacjentów podczas III etapu (od 37. do 48 tyg.) badania Paller 2008 .....	63
Tabela 32. Działania niepożądane występujące w III etapie ( <i>double-blind, placebo-controlled withdrawal phase</i> ) <sup>^</sup> : ETA <sup>SRT</sup> vs PL <sup>SRT</sup> (Paller 2008) .....	64
Tabela 33. Działania niepożądane występujące w fazie III ( <i>open-label retreatment phase</i> ) <sup>^</sup> : ETA (Paller 2008) .....	64
Tabela 34. Działania niepożądane przedstawione w postaci skorygowanego wskaźnika częstości zdarzeń/100-pacjento-lat oraz liczby zdarzeń; 48 tygodni.; ETA vs PL* (Paller 2008) .....	66
Tabela 35. Poważne i wybrane działania niepożądane przedstawione w postaci skorygowanego wskaźnika częstości zdarzeń/100-pacjento-lat oraz liczby zdarzeń; 48 tyg.; ETA vs PL* (Paller 2008) .....	67
Tabela 36. Charakterystyka badania Paller 2008– <i>extension</i> .....	68
Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Paller 2008– <i>extension</i> ..	69
Tabela 38. Charakterystyka interwencji Paller 2008– <i>extension</i> .....	69
Tabela 39. Wyniki skuteczności klinicznej dla etanerceptu wg PASI, sPGA oraz CDLQI (Paller 2008– <i>extension</i> ) .....	70
Tabela 40. Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z 96-tyg. okresu leczenia ETA (Paller 2008– <i>extension</i> ) .....	71
Tabela 41. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (Paller 2008– <i>extension</i> ) .....	71
Tabela 42. Działania niepożądane występujące u ≥ 5% pacjentów (Paller 2008– <i>extension</i> ) .....	72
Tabela 43. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia tj. iniekcji preparatu (Paller 2008– <i>extension</i> ) .....	73
Tabela 44. Wyniki badań laboratoryjnych (Paller 2008– <i>extension</i> ) .....	73

Tabela 45. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem etanerceptu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3] .....	76
Tabela 46 Interakcje preparatu Enbrel® z innymi produktami leczniczymi [3] .....	79
.....	83
Tabela 48. Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego <i>McCroskery 2010</i> [9].....	86
Tabela 49. Opis bezpieczeństwa na podstawie opisów przypadków: <i>Cheng 2010, Fraga 2011, Kress 2006, Mazzotta 2011, Pappoutsaki 2006, Ruiz-Villaverde 2009, Safa 2007</i> .....	88
Tabela 50. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność; ETA vs PL (etap I: 12-tygodniowy okres obserwacji) ( <i>Paller 2008</i> ) .....	95
Tabela 51. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; ETA vs PL (etap I: 12-tygodniowy okres obserwacji) ( <i>Paller 2008</i> ) .....	98
Tabela 52. Tabela zestawienia wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu łuszczycy zwykłej u dzieci ( <i>de Jager 2010, McCroskery 2010</i> ) .....	107
Tabela 53 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (etanercept) .....	120
Tabela 54 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	121
Tabela 55 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....	122
Tabela 56 Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....	123
Tabela 57. Opis skali <i>Jadad</i> .....	125
Tabela 58. Ocena wiarygodności badania <i>Paller 2008</i> .....	125

## 17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	124
--	-----