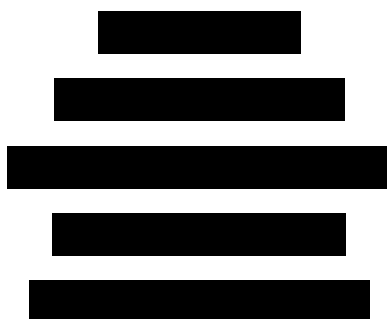




Kineret® (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień 2016

[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]		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	12
2.2. KLASYFIKACJA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)	13
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)	13
2.4. OBJAWY, ROZPOZNANIE (DIAGNOSTYKA) I ROKOWANIE W PRZEBIEGU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)	17
2.5. WPŁYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA I FUNKCJONOWANIE SPOŁECZNE ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE	23
2.6. EPIDEMIOLOGIA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)	25
2.7. OKRESOWE ZESPOŁY ZALEŻNE OD KRIOPIRYNY (CAPS) JAKO CHOROBA ULTRARZADKA	28
2.8. LECZENIE I MONITOROWANIE OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)	29
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	33
3. ANALIZOWANA POPULACJA	35
4. TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA	36
5. KOMPARATORY – TECHNOLOGIE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	36
6. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	40
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH, MŁODZIEŻY, DZIECI I NIEMOWLĄT W WIEKU 8 MIESIĘCY I STARSZYCH O MASIE CIAŁA CO NAJMNIEJ 10 KG Z OKRESOWYMI ZESPOŁAMI ZALEŻNYMI OD KRIOPIRYNY (ANG. <i>CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES; CAPS</i>)	41
7.1. OCENIANA TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI ORAZ REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	41
7.2. OCENIANA TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY (TECHNOLOGIE OPCJONALNE) W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	41
8. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	44
8.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH ORAZ KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	44
8.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU KINERET® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI	46
9. BIBLIOGRAFIA	48
10. SPIS TABEL I RYCIN	53
10. ANEKS	54
11.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	54

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> ; Bezwzględna liczba neutrofilów
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor antigen</i> ; Antygen czynnika martwicy nowotworu
ASC	ang. <i>Apoptosis-Associated Speck-Like Protein</i> ; Białko adaptorowe ASC
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza dostępna opieka wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
cAMP	ang. <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i> ; Cykliczny adenozybonofosforan
CAPS	ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; Okresowe zespoły zależne od kriopiryny
CARDINAL	Składowa inflamasomu
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQPF50	ang. <i>50-Item version of the Child Health Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców
CIAS1 CIAS1	ang. <i>Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1</i> ; Indukowany zimnem zespół autozapalny Gen odpowiedzialny za tworzenie kriopiryny
CINCA	ang. <i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i> ; Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> ; Wskaźnik aktywności choroby
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; dermatologiczny wskaźnik jakości życia
DMARDs	ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> ; Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ESR	ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów
FCAS	ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i> ; Zespół rodzinnej zimnej pokrzywki
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ;

Kineret® (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD)



	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FMF	ang. <i>Familial Mediterranean Fever</i> ; Rodzinna gorączka śródziemnomorska
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
IL-1	Interleukina-1
IL-1α	Interleukina-1 α
pro-IL-1β	Pro-interleukina-1 β
IL-1RI	Receptor interleukinowy typu I
IL-1Ra	Antagonista receptora interleukinowego typu I
IL-6	Interleukina 6
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KB (NF-κB)	ang. <i>Kappa B (Nuclear Factor kappa B)</i> ; Czynnik jądrowy kappa B
LRR	ang. <i>Leucine-Rich Repeat</i> ; Bogaty w powtórzenia odcinek leucyny
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego
mRNA	ang. <i>Messenger RNA</i> ; Matrycowy kwas rybonukleinowy
MWS	ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; Zespół Muckle-Wellsa
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NACHT	Domena NACHT białka kriopiryny
NALP3	ang. <i>NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3</i> ; Inna nazwa kriopiryny
NLRP3 NLRP3	ang. <i>Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich Family [NLR], Pyrin Domain Containing 3</i> ; Typ receptora NOD-podobnego Gen odpowiedzialny za tworzenie kriopiryny
NOMID	ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa
OB	Odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki zdrowotne
PRINTO	ang. <i>Pediatric Rheumatology International Trials Organization</i> ; Międzynarodowa Organizacja Badawcza Reumatologów Dziecięcych
PYD	ang. <i>Pyrin Domain</i> ; Domena pirynowa
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
r-metHuIL-1ra	Antagonista ludzkich receptorów interleukiny-1
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	ang. <i>Serum Amyloid A</i> ; surowicy amyloid A

SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SJIA	ang. <i>Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis</i> ; Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
TK	Tomografia komputerowa
TRAPS	ang. <i>TNF Receptor Associated Periodic Syndrome</i> ; Okresowy zespół związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS). Definicja okresowych zespołów zależnych od kriopiryny uwzględnia: noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID)/przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrórno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA), zespół Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) oraz zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS); zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [53].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [52].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [53],

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie anakinry (produkt leczniczy Kineret®), w postaci roztworu do wstrzykiwań, w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg masy ciała/dobę we wstrzyknięciu

podskórnym raz na dobę - maksymalna dawka 8 mg/kg masy ciała/dobę we wstrzyknięciu podskórnym (dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg); zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [53],

(C) komparatory, które stanowią: kanakinumab, najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub placebo; kanakinumab podawany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, w zalecanych początkowych dawkach: dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat: 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg, 2 mg/kg masy ciała u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg oraz 4 mg/kg masy ciała u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg; dzieci w wieku 2 do < 4 lat: 4 mg/kg masy ciała u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg; we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni, w trakcie dostosowywania dawki możliwe jest zmniejszenie odstępu między podawanymi dawkami lub zmiana dawki (do 600 mg lub 8 mg/kg masy ciała); zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [57],

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. *Daily Diary*), ocena aktywności choroby w skali DAS (ang. *Disease Activity Score*; wskaźnik aktywności choroby), ocena reaktantów ostrej fazy: wskaźnik opadania erytrocytów (ang. *Erythrocyte Sedimentation Rate*; ESR; inaczej odczyn Biernackiego - OB), białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*; CRP), surowiczy amyloid A (ang. *Serum Amyloid A*; SAA), ocena stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (m. in. na podstawie liczby białych krwinek), ocena stanu zdrowia w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), ocena jakości życia za pomocą dermatologicznego wskaźnika jakości życia, ang. *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), ocena jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców (ang. *50-Item version of the Child Health Questionnaire*; CHQPF50), ogólna ocena zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza i rodziców, z użyciem wizualnej skali analogowej, ocena nasilenia bólu z użyciem wizualnej skali analogowej, audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), ocena funkcji kognitywnych, ocena zmian kostnych przy użyciu obrazowania MRI oraz prześwietlenia

rentgenowskiego oraz ocena profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych - w tym również definiowanych jako poważne).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) należą do grupy rzadko występujących chorób autozapalnych o takim samym podłożu genetycznym i podobnych objawach. Rozróżnia się wśród nich zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) oraz przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (CINCA / NOMID). Wszystkie powyższe zespoły charakteryzują się wczesnym (często już w pierwszym roku życia) początkiem nawracających epizodów gorączek z towarzyszącymi objawami uogólnionego, systemowego zapalenia, z charakterystyczną wysypką o typie pokrzywki, ale bez towarzyszącego świądu oraz różnie nasilonymi objawami stawowymi. Zespół FCAS jest najłagodniejszą postacią w tej grupie chorób, natomiast przebieg przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skórno-stawowego (CINCA/NOMID) jest najcięższy [4]. Przewlekłe zajęcie stawów i centralnego układu nerwowego jest główną cechą odróżniającą CINCA/NOMID od FCAS i MWS. Około 20% pacjentów z zespołem CINCA/NOMID umiera przed osiągnięciem dojrzałości, najczęściej z powodu zakażeń, zapalenia naczyń lub amyloidozy [4], [7].

Częstość występowania okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) na świecie (obejmujących wszystkie 3 fenotypy) szacuje się na 1-5 przypadków na 1 000 000 osób [17], [46]. Najprawdopodobniej rozpoznania CAPS nie oddają faktycznej liczby chorych, szczególnie z łagodniejszym fenotypem FCAS [48]. Wykazano, że 44% pacjentów przed prawidłowym zdiagnozowaniem CAPS żyło z niewłaściwym rozpoznaniem choroby [15]. Brak jest danych dotyczących epidemiologii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) w Polsce. Rozpoznawalność tych zespołów jest bardzo niska, choć powoli rośnie [redacted].
[redacted]
[redacted]. Uwzględniając jednak powyższe liczby, okresowe zespoły zależne od

kriopiryny (CAPS) należą do grona chorób ultrazadkich [3], [67], [68]. Największa liczba pacjentów z chorobami autozapalnymi, w tym CAPS jest obecnie pod opieką Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie [51].

Podłożem okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) jest mutacja genu *CIAS1/NLRP3* (ang. *Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*). Prowadzi ona do powstania zmutowanego białka kriopiryny, które uczestniczy w mediowaniu nieswoistej odpowiedzi układu odpornościowego poprzez nadprodukcję interleukiny-1 (IL-1) [4], [37], [42].

Mechanizm działania anakinry polega na neutralizacji aktywności biologicznej interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Nadprodukcja IL-1 jest przyczyną występowania odpowiedzi zapalnej u chorych z CAPS [53]. Anakinra okazała się bardzo skuteczna w zwalczaniu zapalenia, wysypki, gorączki, bólu i zmęczenia we wszystkich postaciach CAPS. W niektórych wypadkach może ograniczać głuchotę/niedosłuch i amyloidozę. Jest skuteczna również w leczeniu pacjentów z objawami neurologicznymi. Badania wskazują, że anakinra przechodzi przez barierę krew-mózg, co odpowiada za hamowanie stanu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u chorych z CINCA/NOMID [27]. Lek stosowany jest w postaci codziennych zastrzyków podskórnych. Miejscowe odczyny po zastrzykach zdarzają się często, ale z czasem mogą ustępować [7].

Autorzy światowych wytycznych praktyki klinicznej jako jedyne skuteczne formy terapii pacjentów z CAPS rekomendują stosowanie inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept). Z uwagi na średnią jakość badań oceniających efektywność powyższych leków, rzadkość schorzenia oraz brak bezpośrednich porównań pomiędzy lekami z tej grupy w analizowanym wskazaniu Autorzy wytycznych nie wykazują przewagi któregośkolwiek z inhibitorów IL-1 nad innymi [62], [63], [65].

Przy decyzji o wyborze komparatorów kierowano się przed wszystkim istniejącą praktyką oraz wytycznymi klinicznymi, zgodnie z którymi **jedynie inhibitory IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept) są rekomendowane w**

terapii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [62], [63], [65]. Anakinra i kanakinumab w latach 2012-2015 były sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego w celu leczenia chorych z CAPS/TRAPS (ang. *TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*; okresowy zespół związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów), stanowiły więc praktykę kliniczną w ostatnich latach w Polsce. Rilonacept został wykluczony jako komparator, z uwagi na fakt, że nie jest i nie był w Polsce praktyką kliniczną, nie jest finansowany ze środków publicznych i nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do użytku na terenie Unii Europejskiej [56]. Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz finansowanie kanakinumabu w Polsce w ramach importu docelowego, produkt leczniczy Ilaris® (**kanakinumab**) **został wybrany jako podstawowy komparator dla technologii wnioskowanej**. Ponieważ zgodnie z informacjami pochodzącymi od eksperta klinicznego, praktyką kliniczną stosowaną w Polsce w terapii pacjentów z CAPS jest również podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD-y) i glikokortykosteroidów [51], stanowiących najlepszą dostępną opiekę wspomagającą – ang. *Best Supportive Care* (BSC), **jako dodatkowy komparator dla analizowanej technologii wnioskowanej** (produkt leczniczy Kineret® - anakinra) **w analizowanym wskazaniu wybrano BSC. Zdecydowano również o porównaniu technologii wnioskowanej z placebo**, co pozwoli na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa tej terapii.

Do chwili obecnej (stan na: 27.08.2016 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Kineret® (anakinra) oraz Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*) [77].

Uwzględniając decyzje wydane przez światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych anakinra otrzymała

pozytywną rekomendację francuskiego HAS w analizowanym wskazaniu [87] oraz australijskiej PBAC w leczeniu umiarkowanych do poważnych okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [78]. Pozostałe Agencje: CADTH, NICE, SMC, AWMSC, IQWiG oraz SBU nie oceniły zasadności finansowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Kanakinumab otrzymał pozytywną rekomendację francuskiej Agencji HAS w terapii dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych o masie ciała co najmniej 7,5 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*) [90] oraz negatywną rekomendację kanadyjskiej Agencji CADTH, odnośnie finansowania ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z CAPS [81].

WNIOSKI	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH		ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO		

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny cena zbytu netto refundowanego produktu Kineret® wynosi ██████████

██████████ zostało, że produkt Kineret® będzie współfinansowany w ramach nowej grupy limitowej w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*).

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu Kineret® w nowej grupie limitowej, kwota refundacji płatnika publicznego oraz odpłatność pacjenta za 1 opakowanie leku ██████████

██████████ Powyższe substancje są w chwili obecnej współfinansowane ze środków publicznych w

Polsce [3]. Kanakinumab (komparator dla ocenianej interwencji) nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych w Polsce.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS). Definicja okresowych zespołów zależnych od kriopiryny uwzględnia: noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID)/ przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA), zespół Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) oraz zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS); zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [53].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w ramach Programu Lekowego [52].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Kineret®, anakinra) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),

- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret[®]) oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Kineret[®] (anakinra) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla ocenianej technologii lekowej (anakinra, produkt leczniczy Kineret[®]) stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS). Definicja okresowych zespołów zależnych od kriopiryny uwzględnia: noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID)/przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA) – kod ICD-10: E85.0, zespół Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) – kod ICD-10: E85.0 oraz zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS) – kod ICD-10: L50.2.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) należą do grupy rzadko występujących chorób autozapalnych o takim samym podłożu genetycznym i podobnych objawach. Rozróżnia się wśród nich zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) oraz przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA), zwany także noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID). Wszystkie powyższe zespoły charakteryzują się wczesnym (często już w pierwszym roku życia) początkiem

nawracających epizodów gorączek z towarzyszącymi objawami uogólnionego, systemowego zapalenia, z charakterystyczną wysypką o typie pokrzywki, ale bez towarzyszącego świądu, oraz różnie nasilonymi objawami stawowymi. Zespół FCAS jest najłagodniejszą postacią w tej grupie chorób, natomiast przebieg przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skrórno-stawowego (CINCA/NOMID) jest najcięższy [4].

2.2. KLASYFIKACJA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)

Wśród okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) wyróżnia się 3 zespoły chorobowe o nieco odmiennym fenotypie: zespół rodzinnej zimnej pokrzywki - FCAS, zespół Muckle'a-Wellsa - MWS oraz przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrórno-stawowy - CINCA, zwany także noworodkową zapalną chorobą wieloukładową - NOMID. Spotyka się również fenotypy o nakładających się objawach klinicznych poszczególnych zespołów, co utrudnia zakwalifikowanie chorych do konkretnego typu CAPS. Najłagodniejszą postacią choroby czyli FCAS charakteryzuje nawracająca pokrzywka, bóle mięśniowe, bóle stawów, złe samopoczucie i gorączka po ekspozycji na zimno. Pacjenci z MWS raportują podobne objawy kliniczne jak pacjenci z FCAS, jednak ataki choroby mogą pojawiać się spontanicznie bez czynników wyzwalających, a dodatkowe powikłania schorzenia obejmują również amyloidozę, zapalenie spojówek i głuchotę/niedosłuch odbiorczy. Fenotyp choroby o najpoważniejszym przebiegu to NOMID/CINCA, w którym oprócz objawów charakteryzujących dwa pozostałe zespoły obserwowane są zwyrodnienia stawów, przewlekła pokrzywka i uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego obejmujące m. in. utratę słuchu, niebakteryjne zapalenie opon mózgowych i opóźnienie rozwoju umysłowego [8].

2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)

Zespoły FCAS, MWS i CINCA/NOMID są chorobami uwarunkowanymi genetycznie, dziedziczącymi się autosomalnie dominująco. Podłożem choroby jest mutacja genu *CIAS1* (ang. *Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*) zwanego również *NLRP3* (ang. *Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich Family [NLR], Pyrin Domain Containing 3*). Jednak badania wskazują, że tylko u 60% pacjentów z klinicznymi objawami zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) rozpoznano mutacje genu *CIAS1/NLRP3* zlokalizowanego na dłuższym ramieniu chromosomu 1 (region 1q44), co sugeruje możliwość istnienia innych mutacji, będących podłożem obserwowanych efektów.

Interesujące jest, że chociaż pacjenci z zespołami FCAS i MWS wykazują tendencję do rodzinnego dziedziczenia choroby to w przypadku zespołu CINCA/NOMID mutacja genu *CIAS1* częściej występuje *de novo*. W retrospektywnym badaniu 135 pacjentów z CAPS i pozytywną mutacją w genie

CIAS1/NLRP3 u 85% pacjentów wykazano dziedziczenie rodzinne choroby, podczas gdy pozostałych 16% przypadków stanowiło przypadki sporadyczne, bez wcześniejszej historii CAPS w rodzinie. Nie zidentyfikowano czynników ryzyka wystąpienia obserwowanych mutacji *de novo* [24].

U około 40% pacjentów z rozpoznaniem zespołem CINCA/NOMID nie wykryto mutacji w regionie *CIAS1/NLRP3*. Pacjenci, u których nie wykryto mutacji, klinicznie nie różnią się od pozostałych, co wskazywać może na udział innych genów uczestniczących w procesach autozapalnych. Opisano pacjentów ze stwierdzoną mozaikowością kariotypu, co także może być przyczyną niewykrywania mutacji [4]. Somatyczne mutacje w genie *CIAS1/NLRP3* są rozpoznawane u około 70% pacjentów z NOMID/CINCA, u których nie zidentyfikowano mutacji germinalnych w genie *CIAS1/NLRP3* [34]. Pacjenci z NOMID/CINCA i somatyczną mutacją w genie *CIAS1/NLRP3* zazwyczaj charakteryzują się łagodniejszym przebiegiem choroby oraz mniej nasilonymi objawami neurologicznymi w porównaniu do chorych z germinalnymi mutacjami *CIAS1/NLRP3* [33], [35], [36]. Na objawy i postać choroby mogą również wpływać dodatkowe czynniki genetyczne lub środowiskowe [7].

W bazie *Infevers* opisano dotychczas (styczeń 2016 rok) 176 mutacji genu *CIAS1/NLRP3* związanych z fenotypem CAPS [25]. Większość mutacji zlokalizowanych jest w 3. eksonie. Wykazano, że w pewnym zakresie poszczególne mutacje związane są z różnymi fenotypami występującymi w różnych rodzinach. Wstępne badania sugerują korelację między stwierdzanym u pacjenta genotypem i fenotypem [4]. Zaobserwowano, iż pewne mutacje związane są z łagodnym przebiegiem choroby, podczas gdy inne z chorobą manifestującą się poważniejszymi objawami [27], jednak nie opisano dotąd wyraźnego powiązania pomiędzy genotypem a fenotypem w przebiegu CAPS [28]. Pacjenci z tą samą mutacją w genie *CIAS1/NLRP3* mogą prezentować bardzo różne objawy kliniczne [29]-[31], nawet w obrębie spokrewnionych członków rodziny dziedziczących tą samą mutację [32].

Ekspresja genu *CIAS1/NLRP3* prowadzi do tworzenia białka kriopiryny (zwanego również białkiem NLRP3 lub NALP3), zawierającego na końcu N domenę piryny PYD, centralnie domenę NACHT z miejscem wiążącym nukleotydy i na końcu C odcinek LRR bogaty w powtórzenia leucyny [4], [6]. Gen *CIAS1/NLRP3* ulega ekspresji w granulocytach, monocytach, chondrocytach i aktywowanych limfocytach T. Jego produkt, kriopiryna, występuje w cytozolu komórki i uczestniczy w odpowiedzi zapalnej. Funkcja tego białka nie jest dokładnie poznana, może ono odgrywać istotną rolę w kontroli zapalenia, tworzeniu cytokin i procesie apoptozy [4]. W monocytach kriopiryna łączy się z prokaspazą-1 w obecności białka adaptorowego ASC (ang. *Apoptosis-Associated Speck-Like Protein*) i białka CARDINAL tworząc wewnątrzkomórkowy kompleks zwany NLRP3 (lub NALP3) inflamasomem [37], [41]. Inflamasom odgrywa kluczową rolę w nieswoistej odpowiedzi układu odpornościowego na infekcję, uraz lub czynnik wyzwalający reakcję immunologiczną, poprzez aktywację kaspazy 1, która z

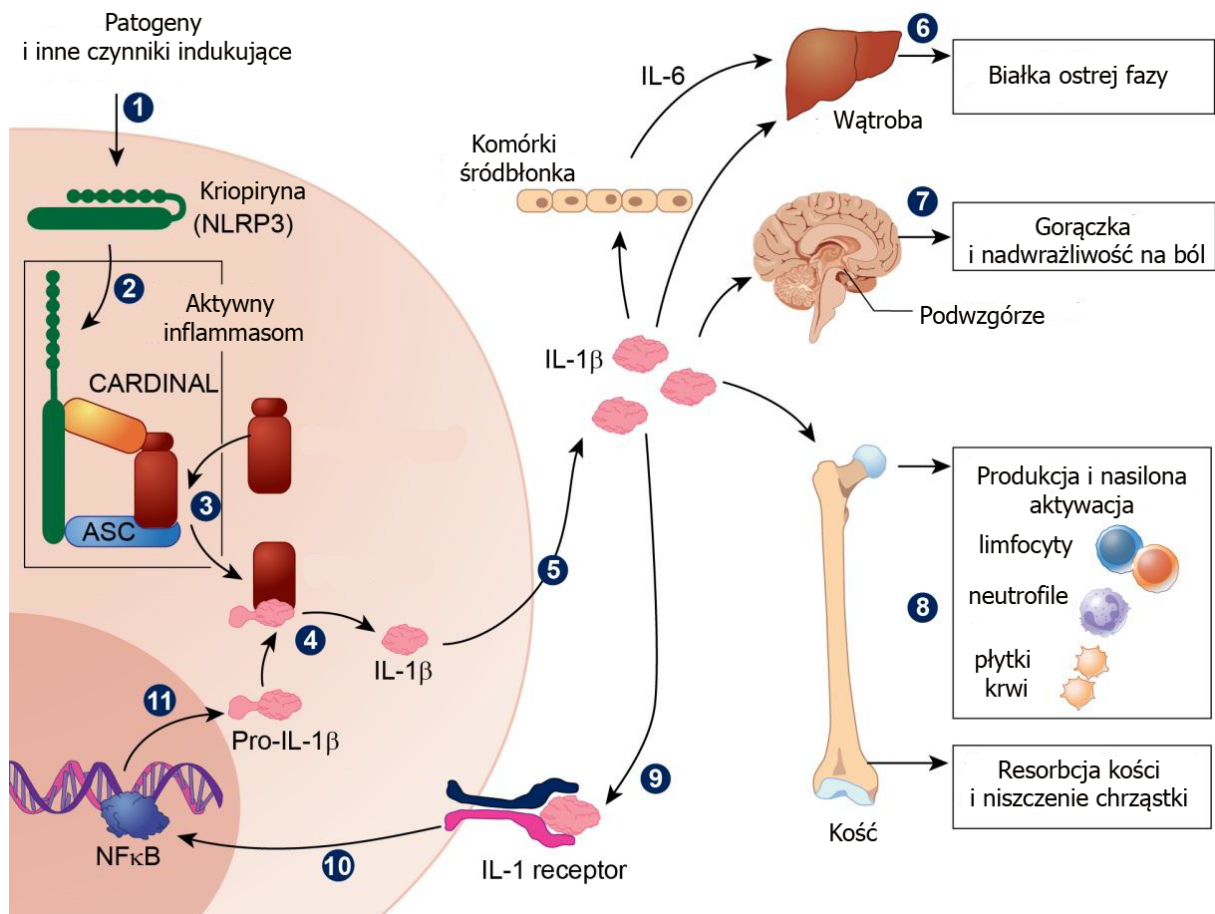
kolei przeksztalca prointerleukinę IL-1 β w dojrzałą i biologicznie aktywną cytokinę [4], [37], [42]. Uwolniona z komórek IL-1 β (interleukina 1 β) łączy się ze swoim powierzchniowym receptorem IL-1R typu 1 (IL-1RI), co prowadzi do wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału i transkrypcji innych genów prozapalnych. Odpowiedź zapalna indukowana przez IL-1 β obejmuje: gorączkę i nadwrażliwość na ból spowodowaną aktywnością podwzgórza, produkcję i uwalnianie białek ostrej fazy z wątroby, resorpcję kości i niszczenie chrząstki oraz produkcję i zwiększoną aktywacją limfocytów, neutrofilii i płytek krwi [37].

Ponieważ IL-1 β może indukować ekspresję swojego własnego genu i swoją sekrecję, w przypadku zaburzeń regulacji tego szlaku może nastąpić przewlekły proces zapalny mediowany przez IL-1 β . Tak więc dysregulacja produkcji IL-1 β skutkuje patologicznymi konsekwencjami [37]. Wzajemne oddziaływanie kriopiryny z ASC pośredniczy także w aktywacji czynnika jądrowego KB (NF-KB) [38], odgrywającego kluczową rolę w regulacji produkcji pro-IL-1 β i tym samym aktywności inflamasomu NLRP3 w produkcji IL-1 β [38]. Dodatkowo, zmutowane białko kriopiryny ma zredukowaną zdolność wiązania z cyklicznym adenozynomonofosforanem, cAMP (ang. *Cyclic Adenosine Monophosphate*), który jest inhibitorem aktywacji inflamasomu NLRP3 [40]. Powyższe procesy prowadzą do nadprodukcji IL-1 β obserwowanej u pacjentów z CAPS i skutkującej charakterystycznymi objawami zapalnymi [8], [10].

Nieprawidłowa ekspresja genu *CIAS1/NLRP3* w leukocytach obecnych we krwi może prowadzić do defektu apoptozy granulocytów, ich wydłużonej trwałości i nieprawidłowej aktywacji. Mutacje genu w chondrocytach powodują zmiany w częściach przynasadowych i nasadach kości polegające na przeroście i nieregularnym kostnieniu. Zmiany ekspresji genu w chrząstkach mogą być powodem głuchoty, a podwyższony poziom IL-1 może powodować zwiększoną syntezę surowiczego amyloidu A (ang. *Serum Amyloid A; SAA*) przez hepatocyty [4].

Aktywność IL-1 β po uwolnieniu z komórek jest również regulowana przez antagonistę receptora IL-1 (IL-1Ra), który konkuruje z IL-1 β o wiązanie do IL-1RI [9]. W monocytach pacjentów z CAPS wykazano niedobór uwalniania IL-1Ra w porównaniu z osobami zdrowymi i chorymi z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi [13].

Na poniższej rycinie przedstawiono patofizjologiczne procesy będące podłożem CAPS [37].



Rycina 1. Aktywacja inflammasomu NLRP3 prowadzi do produkcji IL-1 β , co skutkuje wystąpieniem odpowiedzi zapalnej: 1: Patogeny i inne czynniki indukujące wnikają do monocytów i makrofagów i są rozpoznawane przez receptory takie jak kriopiryna. 2: skutkuje to aktywacją kriopiryny i jej oddziaływaniem z innymi elementami inflammasomu (ASC, CARDINAL i prokaspazy-1) i tym samym aktywacją NLRP3 inflammasomu. 3: aktywny inflammasom NLRP3 prowadzi do powstania aktywnego enzymu – kaspazy 1. 4: Kaspaza-1 prowadzi do przekształcenia pro-IL-1 β w aktywną cytokinę – IL-1 β . 5: IL-1 β jest uwalniania z komórek wywołując stan zapalny obejmujący: 6: stymulację produkcji i uwalnianie białek ostrej fazy z wątroby poprzez bezpośrednie oddziaływanie na wątrobę lub poprzez pobudzenie produkcji IL-6 z komórek śródbłonna. 7: pobudzenie podwzgórze w celu wywołania gorączki i nadwrażliwości na ból. 8: oddziaływanie na kości (resorpcja kości i uszkodzenie chrząstki) oraz produkcję i zwiększoną aktywację limfocytów, neutrofilii i płytek krwi. IL-1 β poprzez pozytywne sprzężenie zwrotne pobudza również dalszą produkcję IL-1 β poprzez: 9: wiązanie do receptora IL-1 występującego w monocytach i makrofagach oraz: 10: aktywację ścieżki przekazu sygnału związanej z NF- κ B prowadzącej do up-regulacji transkrypcji mRNA IL-1 β oraz: 11: zwiększenia produkcji pro-IL-1 β . NF- κ B - czynnik jądrowy κ B, ASC - białko adaptorowe, IL-1 β - interleukina β , mRNA – matrycowy kwas rybonukleinowy, NLRP3: domena piryny PYD, domena NACHT z miejscem wiążącym nukleotydy, odcinek LRR bogaty w powtórzenia leucyny [37].

2.4. OBJAWY, ROZPOZNIANIE (DIAGNOSTYKA) I ROKOWANIE W PRZEBIEGU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)

2.4.1. Objawy kliniczne

Zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS)

Zespół FCAS został opisany po raz pierwszy w 1940 r. Charakterystyczne są nawracające, krótkie i samoograniczające się epizody gorączki, wysypki, bólu stawów oraz zapalenia spojówek. Pierwsze objawy choroby mogą wystąpić po urodzeniu lub w pierwszych 6 miesiącach życia, ale opisywane są także u starszych dzieci i dorosłych. Początkowo objawy pojawiają się po ekspozycji na zimno, zazwyczaj po 1-2 godzinach, ale zakres wystąpienia objawów obejmuje czas od kilku minut nawet do 8 godzin po ekspozycji. Czas trwania ataku jest zwykle krótszy niż 24 godziny, a same ataki są samoograniczające się (co oznacza, że zanikają bez leczenia). Pacjenci często dobrze czują się rano, po ciepłej nocy, ale odczuwają pogorszenie swojego stanu w ciągu dnia, pod wpływem zimna. Inne często zgłaszane objawy to bóle mięśni, obfite pocenie się, senność, bóle głowy, wzmożone pragnienie i nudności. Większość pacjentów opisuje związek między ciężkością przełomu i intensywnością ekspozycji na zimno. Ataki są częstsze w zimie, w czasie wilgotnych i wietrznych dni lub po przebywaniu w pomieszczeniach klimatyzowanych. Głuchota i amyloidoza zwykle nie są obserwowane, a jakość życia pacjentów cierpiących na zespół FCAS jest różna w zależności od częstości i nasilenia symptomów [4], [7].

Zespół Muckle'a-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS)

Pierwsze przypadki opisano w 1962 r. Najbardziej charakterystycznymi objawami zespołu są nawracające epizody gorączki, wysypki o charakterze pokrzywkowym, bóle stawów, zapalenie spojówek oraz postępująca odbiorcza głuchota/niedosłuch. Częste jest chroniczne zmęczenie. Początek choroby może wystąpić w każdym okresie od dzieciństwa do dojrzałości. Czynniki wyzwalające rzadko są identyfikowane, najczęściej zgłaszane przez pacjentów to: zimno, zmęczenie i głód. Ataki zaczynają się zwykle uczuciem osłabienia, dreszczami, bólem stawów i trwają od 24 do 48 godzin. Przebieg choroby jest różny, zmienia się od typowych, powtarzających się ataków do przewlekłego utrzymywania się objawów. Pacjenci cierpiący na MWS często opisują wieczorne pogorszenie się objawów. Gorączka nie zawsze jest obecna. Najczęściej jako pierwsza występuje wysypka o charakterze pokrzywkowym, bez świądu. W późniejszym okresie do pokrzywki dołączają: bóle stawów i zapalenie wielostawowe, postępujący niedosłuch odbiorczy, zapalenie spojówek, zmęczenie, bóle brzucha, stany gorączkowe oraz dreszcze. Objawy stawowe mogą być łagodne, w postaci krótkich epizodów bólu stawów, lub poważniejsze, w postaci przewlekłego zapalenia błony

maziowej, najczęściej dużych stawów. Zapalenie spojówek jest częste, opisywano także przypadki zapalenia twardówki i błony naczyniowej oka. Bardzo często obserwowana jest odbiorcza głuchota/niedosłuch (występuje u około 70% przypadków), pojawiająca się zazwyczaj w dzieciństwie lub u młodych dorosłych. Innymi, rzadziej występującymi objawami są bóle głowy i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (tarcza zastoinowa), wskazujące na wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. U około 25% chorych w przyszłości dochodzi do rozwoju amyloidozy typu AA, która najczęściej przejawia się postępującym uszkodzeniem nerek i jest najpoważniejszym powikłaniem zespołu Muckle'a-Wellsa. Powikłanie to wynika z odkładania się biologicznie nieaktywnego białka (amyloidu) w komórkach różnych narządów (takich jak nerki, jelita, skóra lub serce), co prowadzi do stopniowego upośledzenia czynności tych organów, zwłaszcza nerek, co objawia się wystąpieniem białkomoczu, a następnie uszkodzeniem nerek. Jakość życia pacjentów jest niejednorodna [4], [5], [7].

Pod względem obrazu klinicznego zespół Muckle'a-Wellsa może przypominać inne choroby autoimmunologiczne, w tym układowe zapalenia naczyń oraz inne układowe choroby tkanki łącznej. Należy pamiętać o zespole Muckle'a-Wellsa w przypadku prowadzenia diagnostyki różnicowej pokrzywki współistniejącej z utratą słuchu i/lub dolegliwościami stawowymi [5].

Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA) zwany także noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID).

Zespół CINCA/NOMID jest najcięższą postacią wśród chorób zależnych od kriopiryny. Przewlekłe zajęcie stawów i centralnego układu nerwowego jest główną cechą odróżniającą CINCA/NOMID od FCAS i MWS. Do najczęściej występujących objawów tego zespołu należą nawracające gorączki, wysypki, przewlekłe jałowe zapalenie opon mózgowych i zapalenie stawów. U chorych stwierdza się także powiększenie węzłów chłonnych i wątroby. Pierwsze objawy (najczęściej pokrzywka) pojawiają się wcześnie, po urodzeniu - w pierwszych miesiącach życia, lub później, nawet w okresie dojrzałości. Wcześniactwo i zaburzenia dojrzewania płodu są charakterystyczne u 1/3 pacjentów. Nieprawidłowości pępowiny były opisywane w kilku przypadkach. Wysypka jest nieswędząca i grudkowa. Różni się u pacjentów intensywnością, zależnie od czasu trwania i aktywności choroby, a jej intensywność zwykle ulega zmianie w ciągu dnia [4], [7].

Zajęcie stawów i kości przebiega z różnym nasileniem. U około 2/3 pacjentów objawy stawowe są ograniczone do bólu stawów lub przewlekłych obrzęków, bez wysięków w czasie zaostrzenia choroby. U 1/3 pacjentów objawy stawowe są poważniejsze, zaczynają się w pierwszych latach życia i postępują pod postacią ciężkiej, zniekształcającej artropatii. W ciężkich przypadkach (mniej niż 50%) może wystąpić przerost chrząstki wzrostowej i nasad kości długich, co powoduje: przerost i bóle kości,

deformacje wzrostowe i bóle oraz zniekształcenie stawów, czasem ograniczenie zakresu ich ruchomości. Najczęściej zajęte są symetrycznie stawy kolanowe, skokowe, nadgarstkowe i łokciowe, rzadziej występuje zapalenie małych stawów. Artropatie przerostowe, jeśli występują u pacjenta, zazwyczaj pojawiają się wcześnie, przed ukończeniem 3. roku życia. Zarośnięcie przedniego ciemiączka może być opóźnione. Szczególnymi cechami są często obserwowane: opóźnienie wzrostu, powiększenie czaszki, uwydatnione guzowatości czołowe, nos siodełkowaty, a także krótkie, szerokie ręce i stopy z palcami pałeczkowatymi. Powyższe zmiany dają odchylenia w obrazie radiologicznym kości: na zdjęciach widoczne są zmiany w częściach przynasadowych oraz nasadach z przerostami i nieregularnym kostnieniem, wygięcia, skrócenia lub poszerzenia kości długich z odczynem okołookostnowym. Charakterystyczne jest przedwczesne kostnienie rzepki z jej późniejszym przerostem. Ręce dzieci starszych są krótkie i grube, a końcowe części palców rąk i stóp mają wygląd maczugowaty (pogrubiły) [4], [7].

Przewlekłe aseptyczne (jałowe) zapalenie opon występuje u prawie wszystkich pacjentów. Powoduje ono często przewlekłe bóle głowy, czasem objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego: wymioty i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (tarcza zastoinowa), rzadziej porażenie obustronne i padaczkę oraz zaburzenia poznawcze. Skutkiem zapalenia opon może być postępujące upośledzenie umysłowe obserwowane w najcięższych postaciach choroby [4], [7].

Zajęcie narządu wzroku występuje w postaci zapalenia przedniego odcinka oka u około 50% pacjentów i zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej oka u dalszych 20%. Może wystąpić zanik nerwu wzrokowego. Oczna postać może prowadzić do ślepoty w wieku dorosłym. Wraz z wiekiem u 25% pacjentów rozwija się amyloidoza. Odbiorcza głuchota/niedosłuch jest często obserwowana u starszych pacjentów. **Około 20% pacjentów umiera przed osiągnięciem dojrzałości, najczęściej z powodu zakażeń, zapalenia naczyń lub amyloidozy** [4], [7].

Należy podkreślić, że istnieje duże zróżnicowanie w nasileniu objawów zespołu CINCA/NOMID. U niektórych chorych już w okresie neonatalnym występują pełne objawy chorobowe, z zajęciem układu nerwowego i wczesnym rozwojem artropatii [44].

Najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne w zespołach: FCAS, MWS, CINCA/NOMID zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne w zespołach: FCAS, MWS, CINCA/NOMID [4].

Objawy	Zespół chorobowy		
	FCAS	MWS	CINCA/NOMID
Wyzwalane zimnem	+	+/-	-
Nawracające gorączki	+	+	+
Pokrzywka	+	+	+
Objawy stawowe	Bóle	Bóle/zapalenie	Bóle/zapalenie/artropatia
Objawy oczne	Zapalenie spojówek	Zapalenie spojówek/błony naczyniowej	Zapalenie spojówek/błony naczyniowej/zanik nerwu wzrokowego
Amyloidoza/głuchota	-	+/-	+
Przewlekłe zapalenie opon mózgowych	-	-	+

(+) obecne, (-) brak.

2.4.2. Diagnostyka

Aktualnie brak ustalonych kryteriów diagnostycznych pozwalających na rozpoznanie okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), są one dopiero tworzone przez ekspertów [62].

Rzadkość występowania choroby i objawy kliniczne charakterystyczne również dla innych schorzeń prowadzą często do opóźnienia w postawieniu prawidłowej diagnozy CAPS [8]. Jak najszybsze rozpoznanie schorzenia jest klinicznie istotne, ponieważ istnieją leki powstrzymujące ataki choroby, a brak terapii CAPS niesie ze sobą ryzyko wystąpienia nieodwracalnych zmian w organizmie chorego obejmujących m. in. głuchotę, utratę wzroku oraz inne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [10].

Diagnoza CAPS przeprowadzana jest przede wszystkim w oparciu o objawy choroby (występujące obecnie oraz w historii pacjenta), potwierdzone następnie badaniami genetycznymi [63]. U pacjentów z podejrzeniem CAPS powinno zostać wykonane sekwencjonowanie genu *CIAS1/NLRP3* (należy pamiętać, że nie u wszystkich chorych rozpoznaje się mutację w tym genie) [7]. Wczesne wystąpienie objawów chorobowych jest przesłanką do rozpoznania CAPS, jednak ze względu na to, że choroba należy do rzadkich, a objawy u niektórych pacjentów mają łagodne nasilenie, zespół CAPS należy też podejrzewać u dorosłych [26]. Pomocny może być również wywiad rodzinny [48].

Wyniki badań prowadzonych we Francji wykazały, że tylko u 16% z 821 przypadków pacjentów poddanych badaniom genetycznym rozpoznano mutację genu *CIAS1/NLRP3*, co wskazuje na potrzebę ustalenia objawów klinicznych, które predysponowałyby do powyższych badań. Sugerowane kryteria,

mające na celu uniknięcie niepotrzebnych badań genetycznych obejmują: ≥ 3 nawracających epizodów choroby, wiek wystąpienia choroby poniżej 20 lat, podniesiony poziom białka C-reaktywnego (ang. *C-Reactive Protein*; CRP), pokrzywka i gorączka [24].

Zdiagnozowanie CAPS jest trudne ze względu na niewielkie rozpowszechnienie choroby i nakładanie się objawów z symptomami innych chorób, również autoimmunologicznych. Istnieją pewne wskazówki, które pomagają odróżnić CAPS od innych, częściej występujących chorób:

- w odróżnieniu od chorób autoimmunologicznych, choroby autozapalne (w tym CAPS) nie są związane z występowaniem wysokiego miana autoprzeciwciał,
- wysypka w CAPS ma charakter nacieków z neutrofilii i nie odpowiada na leczenie antyhistaminowe,
- w przebiegu CAPS, wyniki badań laboratoryjnych wykazują obecność podwyższonego poziomu neutrofilii (liczba białych krwinek do $36\ 000/\text{mm}^3$ i podwyższony poziom IL-6 – interleukiny 6. w surowicy) podczas ataków choroby, a także przewlekłe podniesiony poziom białek ostrej fazy oraz poziom wskaźnika opadania erytrocytów [7].

Podczas diagnozy CAPS może być konieczne wykluczenie innych chorób m. in. rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (ang. *Familial Mediterranean Fever*; FMF), gorączki okresowej związanej z hipergammaglobulinemią D oraz okresowego zespołu związanego z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów (ang. *TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*; TRAPS) [7].

Zespoły CAPS należy również różnicować z innymi dziedzicznymi zespołami gorączkowymi, wrodzonymi zakażeniami oraz młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym. Cechami odróżniającymi CAPS od młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów są: wczesny początek w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, czas trwania objawów i ich samoistne ustępowanie, charakterystyczna, bardziej wyraźna wysypka, a dodatkowo w zespole CINCA/NOMID postępujące objawy neurologiczne oraz zmiany w tarczy nerwu wzrokowego [4].

Rozróżnienie poszczególnych zespołów CAPS może być trudne ze względu na nakładające się objawy. Diagnozę stawia się na podstawie objawów klinicznych i historii choroby pacjenta. Pomocne w rozróżnieniu chorób są badania okulistyczne (zwłaszcza badanie dna oka), jak również płynu mózgowo-rdzeniowego (punkcja lędźwiowa), prześwietlenia rentgenowskie, badanie słuchu oraz obrazowanie mózgu metodą MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*) [4], [7], [63]. Badania genetyczne wykrywające mutację genu *CIAS1/NLRP3* nie pozwalają na odróżnienie poszczególnych kriopirynopatii. Postawienie diagnozy wymaga zestawienia wyniku tych badań z klinicznym obrazem choroby [5].

W odniesieniu do zespołu Muckle'a-Wellsa nie zostało dotychczas opracowane badanie diagnostyczne, które umożliwiłoby potwierdzenie diagnozy. W okresach zaostrzeń u chorych obserwowany jest podniesiony wskaźnik opadania erytrocytów oraz stężenia białek ostrej fazy. U chorych może też wystąpić granulocytoza i/lub niedokrwistość chorób przewlekłych [5]. Ocenę stopnia aktywności schorzenia umożliwia pomiar stężenia białka SAA, prekursora amyloidu AA. Jest to ważne szczególnie u pacjentów z już rozwiniętą amyloidozą. Badanie histopatologiczne bioptatów skóry pobranych ze zmienionych miejsc wykazuje liczne nacieki z granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych zlokalizowane głównie wokół ścian naczyń i rozdętych kapilar [5].

Na zespół Muckle'a-Wellsa wskazuje koincydencja:

- napadowej wysypki o charakterze pokrzywkowym,
- postępującego niedosłuchu odbiorczego,
- zapalenia wielostawowego.

Diagnozę, podobnie jak w przypadku innych postaci CAPS potwierdza obecność mutacji w obrębie genu *CIAS1/NLRP3* [5].

W zespole CINCA/NOMID badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazuje różnego stopnia pleocytozę ze zwiększonym odsetkiem granulocytów i podwyższonym poziomem białka. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny mogą być prawidłowe lub wykazywać łagodne poszerzenie komór i powiększoną przestrzeń podtwardówkową, wskazując na łagodny zanik mózgu. U niektórych pacjentów stwierdzano postępujące wapnienie sierpa mózgu i opony twardej. W badaniu histopatologicznym zajętej skóry stwierdzane są okołonaczyniowe nacieki komórek wielojądrowych [4].

2.4.3. ROKOWANIE

Wśród pacjentów cierpiących na okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) obserwowane jest duże zróżnicowanie postaci choroby. Najłagodniejsza postać, z długoterminowym rokowaniem, charakteryzuje pacjentów z FCAS. Pacjenci z MWS cierpią na cięższą postać choroby, mogącą prowadzić do głuchoty i amyloidozy. Najostrzejsza postać choroby występuje u pacjentów z zespołem CINCA/NOMID. W tej grupie również istnieje zróżnicowanie pod względem stopnia nasilenia objawów neurologicznych i stawowych. Rokowanie zależy od postaci choroby oraz od wczesnego zastosowania skutecznego leczenia pozwalającego uniknąć uszkodzenia narządów [7], [48].

Długofalowe rokowanie dla pacjentów z FCAS jest dobre, ale na jakość ich życia mogą mieć wpływ nawracające epizody gorączki. W MWS na rokowanie długoterminowe może wpływać amyloidoza i upośledzenie czynności nerek. Do poważnych powikłań długoterminowych zalicza się także głuchotę.

U około 25% chorych z MWS dochodzi do rozwoju amyloidozy AA, która najczęściej prowadzi do niewydolności nerek i śmierci pacjenta, średnio w ciągu 10 lat (przy nieobecności efektywnej terapii) [5], [7].

Najgorsze rokowanie dotyczy pacjentów z zespołem CINCA/NOMID. U dzieci cierpiących na CINCA/NOMID w trakcie choroby mogą wystąpić zaburzenia wzrostu. W tym zespole chorobowym długoterminowe rokowanie zależy od stopnia nasilenia objawów neurologicznych, neurosensorycznych i stawowych. Wydolność czynnościowa i jakość życia zależą od ciężkości uszkodzenia stawów, uszkodzenia narządu wzroku i słuchu. Artropatie przerostowe mogą doprowadzić do poważnej niepełnosprawności. Przewlekłe zapalenie opon mózgowych decyduje o odległym rokowaniu. U pacjentów bardzo ciężko dotkniętych chorobą możliwe są przedwczesne zgony, związane z uszkodzeniem mózgu. Stosowanie blokerów IL-1 znacznie poprawia skuteczność leczenia CAPS i tym samym wpływa na poprawę rokowań pacjentów z zespołami zależnymi od kriopiryny [4], [7].

Większość objawów CAPS można zahamować, wprowadzając wczesne i skuteczne leczenie. Obserwowano poprawę w zakresie opóźnienia wzrostu, zapalenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i niedosłuchu, podczas gdy przerost i deformacje kości są nieodwracalne [48].

2.5. WPŁYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA I FUNKCJONOWANIE SPOŁECZNE ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE

Wszystkie rodzaje okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) mają negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Okresowe występowanie objawów CAPS jak i często nieprzewidywalny charakter objawów może znacznie zakłócać życie pacjentów i ograniczać ich zdolność do uczestniczenia w codziennym życiu społecznym, rodzinnym i zawodowym. Objawy ogólnoustrojowe, skrajne zmęczenie, przewlekły ból i ograniczenia fizyczne prowadzą do poważnych utrudnień w wykonywaniu codziennych czynności, a zaburzenia neurologiczne mogą dodatkowo prowadzić do wykluczenia społecznego pacjentów z CAPS [16], [17].

Nawet wśród pacjentów z najłagodniejszym fenotypem CAPS czyli z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), jakość życia pogarsza się nie tylko podczas ataków choroby, ale jest obniżona wskutek konieczności unikania czynników mogących wywołać nawrót choroby. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród 30 chorych z FCAS ujawniło poważne ograniczenia w aktywności dnia codziennego. Około 95% badanych raportowało ograniczenie lub całkowite unikanie udziału w wydarzeniach plenerowych i sportowych, podczas gdy 83% respondentów raportowało wpływ choroby na ich relacje społeczne. Inne aspekty życia, w których odnotowano znaczący wpływ choroby dotyczyły: wyboru odzieży (47%), szkoły (10%) oraz dokonywania zakupów (17%) [15].

Najniższa jakość życia chorych obserwowana jest w zespole CAPS o najcięższym przebiegu czyli CINCA/NOMID, co potwierdziły wyniki badania kwestionariuszowego, z zastosowaniem kwestionariusza oceny stanu zdrowia dzieci (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*; CHAQ) prowadzonego we Włoszech. W badaniu tym wykazano również, że domeny w których obserwowano największe zaburzenia dotyczyły oceny zdrowia fizycznego, w tym ogólnej oceny zdrowia, funkcjonowania fizycznego, bólu/dyskomfortu ciała. Odnotowano również obniżenie jakości życia w domenach psychospołecznych [18]. W badaniu obejmującym pacjentów m. in. ze Stanów Zjednoczonych, do domen w których obserwowano największe pogorszenie jakości życia w przebiegu MWS należały: zdrowie fizyczne, ból ciała i ogólna ocena stanu zdrowia [20]. Pacjenci z CINCA/NOMID oraz MWS charakteryzowali się również obniżoną oceną psychospołeczną jakości życia w porównaniu do chorych z innym poważnym schorzeniem jakim jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [18], [19].

Pomimo niewielkiego rozpowszechnienia zespołów CAPS i tym samym niewielkiego obciążenia społecznego tą chorobą, wpływ CAPS na życie pacjenta jest bardzo duży. Chorzy z FCAS muszą dbać o odpowiednią odzież, specjalnie ogrzewać pomieszczenia biurowe lub opuszczać je w godzinach pracy żeby się ogrzać, co znacząco ogranicza ich normalne funkcjonowanie w miejscu pracy. We wspomnianym badaniu kwestionariuszowym 78% chorych z FCAS raportowało wpływ swojej choroby na wykonywaną pracę, co przejawiało się nieobecnością w miejscu pracy, brakiem możliwości rozwoju kariery i wykonywaniem pracy poniżej poziomu ich umiejętności. Ogółem 37% chorych musiało zrezygnować z wykonywania swojej pracy z powodu choroby [15]. Brak korespondujących danych dla pacjentów z MWS i CINCA/NOMID, jednak uwzględniając poważniejszy przebieg tych zespołów, należy się spodziewać jeszcze większego wpływu choroby na aspekty związane z zatrudnieniem.

CAPS ma również wpływ na rodziców/opiekunów chorych, nawet jeśli osiągnęli już oni wiek dorosły. Badanie obejmujące 12 pacjentów z Niemiec cierpiących na MWS, których mediana wieku wynosiła 37 lat wykazało, że 33% z nich nadal zależnych było od opiekunów z powodu choroby [21].

Powyższe wyniki wskazują na konieczność skutecznego leczenia pacjentów z CAPS, w celu osiągnięcia korzyści socjoekonomicznych. Zmniejszenie zmęczenia towarzyszącego CAPS może pomóc młodym pacjentom w osiągnięciu lepszych wyników w szkole oraz poprawie w zakresie rozwoju [22], co znajdzie przełożenie w zwiększeniu szans na zatrudnienie w późniejszym okresie. Natomiast zmniejszenie nasilenia objawów choroby u już zatrudnionych chorych przyczyni się na poprawę ich efektywności w pracy. Dodatkowo redukcja długoterminowych komplikacji związanych z CAPS może zmniejszyć wydatki na opiekę zdrowotną. Przykładowo, wdrożenie skutecznego leczenia może zapobiec wystąpieniu amyloidozy, a tym samym konieczności stosowania terapii nerkozastępczej jak np. dializy w przyszłości [23].

2.6. EPIDEMIOLOGIA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS) NA ŚWIECIE

Zgodnie z szacunkami z 2009 roku okresowe zespoły zależne od kriopiryny (obejmujące wszystkie 3 fenotypy) występują u 1. na 1 000 000 osób na świecie [17]. Ocena Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) z roku 2007 szacuje, że liczba ta jest wyższa i CAPS występuje u 5 na 1 000 000 osób [46]. Wyniki badania, w którym oceniano częstość występowania mutacji w genie *CIAS1/NLRP3* będącej podłożem wszystkich zespołów definiowanych jako CAPS, wykazały szacowane rozpowszechnienie tej mutacji u 1 na 360 000 osób we Francji [24]. Najprawdopodobniej rozpoznania CAPS nie oddają faktycznej liczby chorych, szczególnie z łagodniejszym fenotypem FCAS [48]. Wykazano, że 44% pacjentów przed prawidłowym zdiagnozowaniem CAPS żyło z niewłaściwym rozpoznaniem choroby [15]. Należy jednak podkreślić, że 40 lat temu, mediana opóźnienia w postawieniu prawidłowej diagnozy CAPS wynosiła 40 lat, podczas gdy obecnie wraz z rozwojem wiedzy na temat patologii i objawów schorzenia opóźnienie to może być skrócone do 1. roku [49].

Oszacowanie liczby pacjentów z poszczególnymi fenotypami CAPS jest bardzo trudne, zarówno ze względu na niezwykle rzadkie występowanie tych schorzeń, jak również fakt, że zostały one stosunkowo niedawno opisane (w latach 1940-1970). Dane *Orphanet* z 2015 roku podają liczbę rozpoznanych przypadków z zespołem MWS na świecie wynoszącą 200 pacjentów [45]. Zespół CINCA/NOMID rozpoznany został dotychczas u około 100 osób na całym świecie [44]. Na podstawie przeprowadzonych badań genetycznych szacuje się, że liczba przypadków CINCA/NOMID w Europie środkowej i wschodniej wynosi 1 na 2 454 500 osób w wieku od 0 do 19 lat [11]. Należy jednak mieć na uwadze, że zespoły należące do CAPS są często nierozpoznane przez wiele lat, a pacjenci żyją z diagnozą innych, częściej występujących chorób autozapalnych, z tego też powodu są nieprawidłowo leczeni. W ostatnich latach następuje jednak poprawa tej sytuacji i szczególnie pacjenci z CINCA/NOMID, a więc najpoważniejszym schorzeniem z tej grupy, są wcześniej i prawidłowo diagnozowani przez pediatrów [44].

W Europie MWS jest diagnozowany częściej niż FCAS, odwrotny trend obserwowany jest w Stanach Zjednoczonych. Wynika to prawdopodobnie z obecności wspólnego przodka u około 80% chorych z zespołem FCAS w Stanach Zjednoczonych, co ułatwia diagnozę ze względu na rodzinne występowanie choroby. Brak rodzinnego rozpoznania chorych z zespołem FCAS w innych krajach, utrudnia postawienie diagnozy, uwzględniając rzadkość jej występowania. Poważniejszy zespół MWS jest natomiast częściej rozpoznawany, nawet bez rodzinnej historii choroby [17].

W Niemczech pomiędzy lipcem 2003 i czerwcem 2006 roku przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne badanie mające na celu ocenę rozpowszechnienia CAPS u dzieci. W trakcie 3-letniego okresu badania zdiagnozowano 14 nowych przypadków CAPS (1 FCAS, 6 MWS, 4 CINCA/NOMID i 3 niesklasyfikowane przypadki CAPS) [47].

Tabela 2. Występowanie CAPS w populacji dzieci w Niemczech w okresie od lipca 2003 do czerwca 2006 [47].

Występowanie	Okres badania			
	lipiec 2003- czerwiec 2004	lipiec 2004- czerwiec 2005	lipiec 2005- czerwiec 2006	lipiec 2003- czerwiec 2006
Przypadki CAPS*	5	7	2	14
Populacja dzieci ≤16. roku życia	13 863 624	13 572 071	13 284 656	40 720 351**
Częstość występowania na 10 000 000 [pacjentolata, 95% CI]	3,61 [1,17; 8,42]	5,16 [2,07; 10,62]	1,51 [0,18; 5,44]	3,43 [1,88; 5,77]

*nowo-rozpoznane, objawowe, mutacja pozytywna. **ogółem, pacjentolata.

Wiele cennych danych na temat epidemiologii CAPS dostarczą informacje z tworzonej bazy ang. *Eurofever Registry*. Jest to rejestr tworzony przez Międzynarodową Organizację Badawczą Reumatologów Dziecięcych (ang. *Pediatric Rheumatology International Trials Organisation*; PRINTO) zbierający informacje kliniczne pochodzące od pacjentów z chorobami autozapalnymi. Dotychczas przedstawiono wyniki pochodzące z pierwszych 18 miesięcy od momentu stworzenia bazy (67 ośrodków z 31 krajów), dotyczące 1049 pacjentów z kliniczną diagnozą monogenowej choroby autozapalnej, spośród których u 152 chorych zidentyfikowano CAPS [10]. Opublikowano również dane zebrane z 77 ośrodków klinicznych z 33 krajów dotyczące 496 pacjentów z chorobami autozapalnymi i pełną dokumentacją dotyczącą ich leczenia, uzyskane po 22 miesiącach od stworzenia ang. *Eurofever Registry* i obejmujące 94 chorych z CAPS [43]. Charakterystyka pacjentów z CAPS uwzględnionych w ang. *Eurofever Registry* przedstawiona została w poniższej tabeli.

Kineret® (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD)



Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z CAPS włączonych do ang. *Eurofever Registry* [10], [43].

Populacja	Referencja	M/K, n/n	Mediana [zakres] wieku w momencie zarejestrowania w bazie (lata)	Mediana [zakres] wieku w momencie wystąpienia choroby (lata)	Mediana [zakres] czasu trwania choroby (lata)	Status mutacji, n	Dzieci*/dorośli, n/n	Historia choroby w rodzinie, n	Rejon, n			
									Zachodnia Europa	Wschodnia Europa	Południowo- wschodni rejon wybrzeża Morza Śródziemnego	Inny
CAPS, N=152	[10]	79/73	15 (0-77)	bd.	bd.	bd.	91/61	73	131	4	3	14
CAPS, N=94 **	[43]	52/42	14,1 [2,68; 70,7]	0,54 [0,00; 40,7]	12,8 [0,32; 64,2]	pozytywny: 79 negatywny: 6 nie oceniano: 9	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

M-mężczyzna, K-kobieta. bd.-brak danych. *<18 roku życia. N - liczebność próby; n- liczba pacjentów. **pacjenci z pełną dokumentacją dotyczącą leczenia.

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS) W POLSCE

Brak jest danych dotyczących epidemiologii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) w Polsce. Rozpoznawalność tych zespołów jest bardzo niska, choć powoli rośnie.

Największa liczba pacjentów z chorobami autozapalnymi, w tym CAPS jest obecnie pod opieką Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie [51].

2.7. OKRESOWE ZESPOŁY ZALEŻNE OD KRIOPIRYNY (CAPS) JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w Polsce rozdz. 2.6.2., analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [3], [67], [68]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że choroba ultraradka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób [69].

Szacuje się, że liczba istniejących obecnie chorób rzadkich waha się pomiędzy 5 000 – 8 000 (spośród których większość to wady genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia), a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [69]. Szacuje się, że choroby rzadkie i ultraradkie dotyczą 6–8% populacji Unii Europejskiej. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3–2,6 miliona pacjentów [72].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [67], [73], [76]. Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *Orphan Drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co

powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [67].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products; COMP*) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [3].

Zgodnie z szacunkami Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej na temat liczby pacjentów z CAPS w Unii Europejskiej, okresowe zespoły zależne od kriopiryny należą do grona chorób ultraradkich [46].

2.8. LECZENIE I MONITOROWANIE OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (CAPS)

2.8.1. LECZENIE OBJAWÓW CHOROBY

Zgodnie z rekomendacjami opartymi na dowodach naukowych (ang. *Evidence-Based Recommendations; EBM*) głównymi celami terapii pacjentów z chorobami autozapalnymi (w tym CAPS) są:

- wczesna i szybka kontrola aktywności choroby,
- zapobieganie uszkodzeniom narządów będących następstwem choroby,
- umożliwienie pacjentom prowadzenia normalnego trybu życia i uczestniczenia w codziennych czynnościach,
- poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia.

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), jako choroby genetyczne, są nieuleczalne, a dostępne opcje terapeutyczne oddziałują jedynie na objawy choroby. Przed wprowadzeniem terapii biologicznych w leczeniu CAPS standardowo stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; DMARDs*) i glikokortykosteroidy w dużych dawkach, które powodują okresową poprawę i ustępowanie objawów.

Należały do nich azatiopryna, kolchicina, cyklosporyna, metotreksat, dożylna immunoglobulina, penicylamina, salazopiryna i talidomid z uzyskaniem różnej odpowiedzi oraz leki przeciwbólowe [4]. Następnie do terapii wprowadzono leki biologiczne z grupy anty-TNF (etanercept). Niestety, skuteczność takiego leczenia była niewielka [5] i obecnie etanercept nie jest wskazany w terapii CAPS [54], [55].

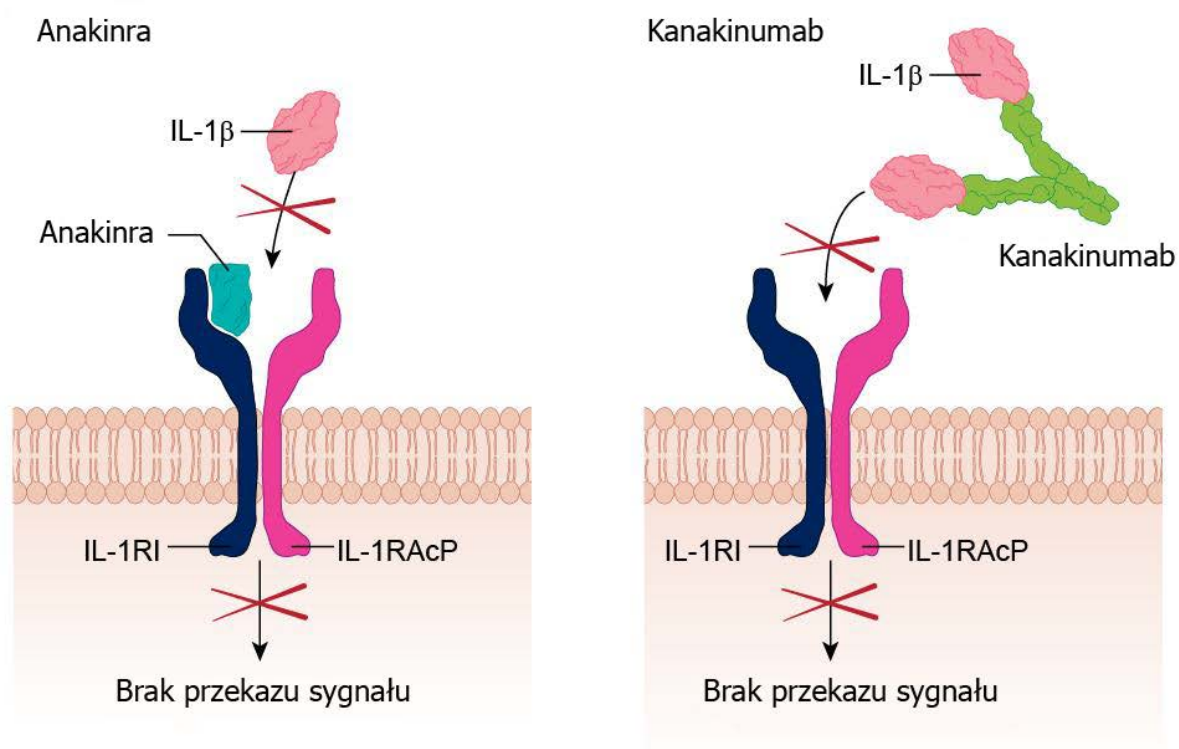
Sytuacja znacząco poprawiła się po odkryciu molekularnego podłoża choroby, a w szczególności po stwierdzeniu wynikającej z nadaktywności inflammasomu nadmiernej sekrecji interleukiny 1 (IL-1). Na tej podstawie do terapii wprowadzono leki biologiczne neutralizujące aktywność IL-1: anakinrę, kanakinumab i rilonacept. Leki te powodują ustąpienie objawów choroby, a nawet cofanie się zmian amyloidozowych i poprawę funkcji nerek [5]. Ze względu na genetyczny charakter choroby możliwe, że farmakologiczna blokada IL-1 powinna być stosowana przez długi czas, a nawet przez całe życie [7].

Pierwszym lekiem zastosowanym w terapii CAPS i opartym na powyższym mechanizmie była anakinra, antagonistka ludzkich receptorów interleukiny-1 (r-metHuIL-1ra), wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* za pomocą techniki rekombinacji DNA [5], [53]. U pacjentów z CAPS produkcja IL-1 β jest około 5-krotnie wyższa niż u zdrowych osób, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego oraz podwyższonych wartości białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA) oraz IL-6 (interleukiny 6) w porównaniu do prawidłowych stężeń w surowicy. Mechanizm działania anakinry polega na neutralizacji aktywności biologicznej interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Zastosowanie anakinry u chorych z CAPS prowadzi do spadku stężeń reaktantów ostrej fazy i spadku poziomu ekspresji IL-6. W ciągu pierwszych tygodni leczenia obserwuje się zmniejszone stężenie białek fazy ostrej [53]. Eksperymentalne zastosowanie anakinry w terapii 2 pacjentów z MWS nie tylko wykazało znaczącą redukcję objawów stanu zapalnego w ciągu kilku godzin od pierwszego wstrzyknięcia leku, ale również po raz pierwszy potwierdziło kluczową rolę IL-1 β w patogenezie CAPS [14], [37]. Kolejne badania wykazały skuteczność kliniczną anakinry w terapii pozostałych schorzeń klasyfikowanych jako CAPS [37]. W Europie anakinra jest wskazana do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: CINCA/NOMID, MWS i FCAS [53], natomiast w Stanach Zjednoczonych od grudnia 2012 roku jest wskazana u dzieci i dorosłych z CINCA/NOMID [61]. Anakinra okazała się bardzo skuteczna w zwalczaniu zapalenia, wysypki, gorączki, bólu i zmęczenia we wszystkich postaciach CAPS. W niektórych wypadkach może ograniczać głuchotę/niedosłuch i amyloidozę. Jest skuteczna również w leczeniu pacjentów z objawami neurologicznymi. Badania wskazują, że anakinra przechodzi przez barierę krew-mózg, co odpowiada za hamowanie stanu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u chorych z

CINCA/NOMID [27]. Anakinra nie wykazuje skuteczności w zwalczaniu artropatii przerostowej. Leczenie należy rozpocząć na wczesnym etapie życia, zanim przewlekły stan zapalny spowoduje nieodwracalne szkody, takie jak głuchota lub amyloidoza. Lek stosowany jest w postaci codziennych zastrzyków podskórnych, miejscowe odczyny po zastrzykach zdarzają się często, ale z czasem mogą ustępować [7]. Do częstych działań niepożądanych towarzyszących terapii anakinrą należą: poważne infekcje oraz leukopenia [61].

Kolejnym lekiem zaaprobowanym przez FDA oraz Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) w terapii CAPS jest kanakinumab, antagonistę receptora IL-1, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez hybrydową linię komórek myszy w technologii rekombinacji DNA [7], [57]. Kanakinumab jest skierowany przeciwko ludzkiej interleukinie-1 β (IL-1 β). Blokując interakcję IL-1 β z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 β , co zapobiega wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej. W Europie kanakinumab wskazany jest do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny CAPS (obejmujących MWS, CINCA/NOMID) oraz ostrej postaci rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem. W Stanach Zjednoczonych kanakinumab wskazany jest w FCAS i MWS u pacjentów w wieku co najmniej 4 lat. Lek podaje się co 8 tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, u których występowało niekontrolowane, zwiększone wytwarzanie IL-1 β , obserwowano szybką odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofilii i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu wykazano w badaniach pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in. FCAS, MWS i CINCA/NOMID) [57], [61]. Działania niepożądane towarzyszące terapii kanakinumabem obejmują: zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dróg moczowych, infekcje wirusowe i poważne infekcje, zawroty głowy i leukopenię [61].

Na poniższej rycinie przedstawiono mechanizm działania leków biologicznych neutralizujących aktywność IL-1 i zarejestrowanych w Unii Europejskiej do leczenia pacjentów z CAPS [37].



Rycina 2. IL-1 β : interleukina-1 β ; IL-1Ra: antagonist receptor IL-1; IL-1RI: IL-1R typ I; IL-1RAcP: białko towarzyszące IL-1R.

Kolejnym lekiem blokującym aktywność IL-1, zatwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) jest rilonacept przeznaczony dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, cierpiących na zespoły FCAS oraz MWS. Leczenie nim wymaga cotygodniowych zastrzyków podskórnych [7]. Rilonacept został wycofany z użytku na terenie Unii Europejskiej [56].

U pacjentów z CAPS, u których wystąpiły już uszkodzenia narządowe konieczne może się okazać zastosowanie dodatkowych procedur terapeutycznych. W przypadku zniekształcenia stawów, najważniejsza jest fizykoterapia, konieczne mogą też okazać się łuski i pomoc przy chodzeniu. U dzieci z głuchotą/niedosłuchem muszą być zastosowane aparaty słuchowe. U rosnących dzieci, u których zajęcie oczu spowodowało upośledzenie widzenia związane ze złogami w rogówce można rozważyć przeprowadzenie operacji chirurgicznych oka z przeszczepem rogówki.

2.8.2. MONITOROWANIE POSTĘPÓW LECZENIA

Z uwagi na związaną z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) chorobowością oraz występującą u niektórych pacjentów koniecznością dostosowywania dawki leków blokujących aktywność IL-1 w celu uzyskania całkowitego ustąpienia objawów, niezbędne jest monitorowanie

choroby. Poniżej podano procedury medyczne, które powinny być regularne wykonywane u wszystkich pacjentów z CAPS poddanych terapii lekami z grupy inhibitorów aktywności IL-1:

- ogólne badanie lekarskie ze szczególnym uwzględnieniem oceny mięśniowo-szkieletowej oraz neurologicznej i oceny wzrostu i rozwoju u dzieci,
- ocena parametrów laboratoryjnych takich jak liczba krwinek i wskaźniki stanu zapalnego (CRP, surowiczy amyloid A),
- ocena aktywności choroby z zastosowaniem walidowanych metod,
- badanie słuchu (audiogram) i badanie okulistyczne,
- badanie moczu w celu wykrycia białkomoczu,
- ocena wpływu choroby na samopoczucie i funkcjonowanie społeczne.

U chorych z poważniejszym przebiegiem choroby należy dodatkowo rozważyć przeprowadzenie następujących badań:

- ocena funkcji poznawczych,
- punkcja łądźwiowa (ocena ciśnienia, liczby komórek i poziomu białka),
- MRI kości i prześwietlenie rentgenowskie szkieletu,
- MRI mózgu (ze szczególnym obrazowaniem ucha wewnętrznego) [62].

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

Po przeszukaniu medycznych baz danych, portali internetowych dotyczących chorób rzadkich, portali internetowych polskich i zagranicznych agencji HTA, innych źródeł internetowych oraz referencji pochodzących z cytowanych artykułów nie odnaleziono żadnych oficjalnych polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS).

Światowe wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono wytyczne kliniczne oparte na dowodach naukowych (ang. *Evidence-Based Recommendations*) przygotowane przez ekspertów zajmujących się leczeniem dzieci i dorosłych z chorobami reumatycznymi. Opracowane w 2015 roku wytyczne dotyczą postępowania w chorobach autozapalnych obejmujących również CAPS.

Autorzy wytycznych, w terapii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny CAPS, bez względu na wiek chorych, **zalecają jedynie stosowanie leków hamujących aktywność IL-1**, ze względu na szerokie spektrum działania tych preparatów obejmujące wszystkie objawy CAPS (siła rekomendacji: A-B)¹. U pacjentów z aktywną chorobą, w celu zapobiegania uszkodzeniom narządów w przebiegu choroby, jak najszybciej powinna być wdrożona długoterminowa inhibicja IL-1 (siła rekomendacji: B). W leczeniu CAPS nie wykazano skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*; DMARDs) jak również terapii biologicznej innej niż blokada IL-1 (siła rekomendacji: D). **W objawowym leczeniu wspomagającym może zostać zastosowana krótkotrwała terapia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub kortykosteroidami** (siła rekomendacji: C), **jednak nie powinny one być stosowane jako podstawowe leczenie** (siła rekomendacji: D). Jeśli jest to konieczne, u chorych z CAPS można stosować leczenie wspomagające obejmujące fizykoterapię, ortozy lub aparaty słuchowe (siła rekomendacji: D). Autorzy wytycznych nie wskazują, który z 3 stosowanych w terapii CAPS leków hamujących aktywność IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept) powinien być stosowany w terapii poszczególnych pacjentów, podkreślając jedynie skuteczność ich stosowania w analizowanej populacji. Efektywność kliniczną anakinry wykazano w badaniach obserwacyjnych u pacjentów z CINCA/NOMID (w wieku 9 miesięcy-42 lata), MWS (w wieku 3-75 lat) oraz u dorosłych chorych z FCAS (ocena poziomu dowodów – 2A). Kanakinumab okazał się skuteczny w dwóch badaniach RCT z udziałem pacjentów z MWS i MWS oraz CINCA w wieku 9–74 lat oraz w badaniach obserwacyjnych we wszystkich fenotypach CAPS i we wszystkich kategoriach wiekowych (ocena poziomu dowodów – 1B). Efektywność kliniczną rilonaceptu wykazano w jednym badaniu RCT rekrutującym dorosłych pacjentów z MWS i FCAS i badaniach obserwacyjnych u pacjentów z MWS i FCAS w wieku 12–80 lat (ocena poziomu dowodów – 1B) [62].

Odnaleziono również wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Reumatologicznego (ang. *German Society of Rheumatology*) pochodzące z 2009 roku dotyczące możliwości zastosowania terapii blokujących aktywność IL-1. Autorzy wytycznych wskazują CAPS jako jedno ze schorzeń w którym anakinra (jedyne dostępne w 2009 roku w Niemczech lek z tej grupy) znajduje zastosowanie [64].

¹ Siła rekomendacji: **A** - oparta na 1. poziomie dowodów; **B** - oparta na 2. poziomie dowodów lub ekstrapolowanych z poziomu 1.; **C** - oparta na 3. poziomie dowodów lub ekstrapolowanych z poziomu 1. lub 2; **D** - oparta na 4. poziomie dowodów lub ekstrapolowanych z poziomu 3. lub 4. Poziom dowodów: **1B** - RCT; **2A** - badania z kontrolą bez randomizacji; **2B** - badania quasi-eksperymentalne; **3** - badania opisowe; **4** - opinia ekspertów.

Odszukano również wytyczne oparte na przeglądzie medycznych baz danych (*Medline, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library*) opracowane przez grupę ekspertów brazylijskich. W oparciu o przeprowadzony przegląd literatury autorzy w terapii CAPS zalecają wyłącznie leki z grupy inhibitorów IL-1 – anakinra, kanakinumab, rilonacept. Autorzy podkreślają jednak wiele ograniczeń związanych z badaniami, na podstawie których powyższe leki są rekomendowane – dotyczą one krótkiego okresu obserwacji w przypadku leków, które muszą być stosowane przez całe życie, niewielką liczbę analizowanych pacjentów, brak porównań z aktywnym komparatorem oraz niepewność odnośnie długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa. Brak jednoznacznych dowodów na skuteczność kanakinumabu i rilonaceptu w leczeniu aseptycznego zapalenia opon mózgowych oraz utraty wzroku i słuchu. Żaden z analizowanych inhibitorów IL-1 nie okazał się również skuteczny w zahamowaniu postępujących zmian kostnych. W związku z brakiem wystarczających dowodów Autorzy wytycznych nie wskazują przewagi któregośkolwiek z inhibitorów IL-1 w terapii CAPS [63].

Wytyczne opracowane przez grupę ekspertów irańskich, w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), również zalecają stosowanie leków z grupy inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept), podkreślając ich wysoką skuteczność w analizowanej populacji [65].

Podsumowując, zidentyfikowane **wytyczne kliniczne jako jedyne skuteczne formy terapii pacjentów z CAPS rekomendują stosowanie inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept)**. Z uwagi na średnią jakość badań oceniających efektywność powyższych leków, rzadkość schorzenia oraz brak bezpośrednich porównań pomiędzy lekami z tej grupy w analizowanym wskazaniu, Autorzy wytycznych nie wykazują przewagi któregośkolwiek z inhibitorów IL-1 nad innymi [62], [63], [65]. Poziom dostępnych dowodów naukowych jest wyższy dla kanakinumabu i rilonaceptu, które oceniane były w badaniach RCT (poziom 1B), natomiast anakinra oceniana była w badaniach kontrolnych bez randomizacji (poziom 2A), w analizowanym wskazaniu [62].

3. ANALIZOWANA POPULACJA

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) w ramach niniejszej analizy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej – produkt leczniczy Kineret®) stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) obejmującymi: noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID)/przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous,*

Articular Syndrome; CINCA), zespół Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) oraz zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS) [53].

4. TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS). W analizowanym wskazaniu anakinra podawana jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg masy ciała/dobę we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę - maksymalna dawka 8 mg/kg masy ciała/dobę we wstrzyknięciu podskórnym (dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg); zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [53].

W dniu 8 marca 2002 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Kineret® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej [58]. Kineret® początkowo wskazany był do stosowania u osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem [53]. W grudniu 2012 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) [70] zaaprobowała anakinrę do stosowania w leczeniu zespołu CINCA/NOMID, natomiast we wrześniu 2013 roku Europejska Agencja Leków (EMA) [71] wydała decyzję o stosowaniu anakinry w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS).

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra) przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

5. KOMPARATORY – TECHNOLOGIE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – anakinra (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z

okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS), brano pod uwagę: istniejącą polską praktykę medyczną, zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), populację docelową zgodną z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania analizowanej interwencji, przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Światowe wytyczne praktyki klinicznej, w oparciu o przegląd medycznych baz danych jako **jedynie rekomendowane leki w terapii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) zalecają stosowanie inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept)**, nie wykazując przewagi któregośkolwiek z leków nad innymi [62], [63], [65]. Dodatkowo, **powyższe leki są jedynymi preparatami wskazanymi do stosowania w CAPS** [53], [54], [57]. Etanercept, preparat biologiczny należący do innej grupy leków (antagoniści TNF), początkowo stosowany w terapii CAPS, ze względu na niewielką skuteczność leczenia nie jest obecnie rekomendowany, ani nie posiada wskazań do stosowania w okresowych zespołach zależnych od kriopiryny [62], [54], [55], w związku z czym został wykluczony jako komparator.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], w pierwszej kolejności należy przeprowadzić porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a dopiero w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną. Według wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [2] komparatorem (technologią opcjonalną) w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 września 2016 roku, leki z grupy inhibitorów IL-1: produkty lecznicze Kineret® (anakinra) oraz Ilaris® (kanakinumab) nie są obecnie finansowane w Polsce ze środków publicznych [3]. Obydwa powyższe leki w latach 2012-2015 były jednak sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego w celu leczenia chorych z CAPS/TRAPS (ang. *TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*; okresowy zespół związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów). W roku 2012 wydano zgodę na finansowanie ze środków publicznych w Polsce terapii kanakinumabem u jednego pacjenta, natomiast w latach 2014 i 2015

terapii anakinrą u 4 pacjentów każdego roku [59]. **W latach 2012-2015 żaden pacjent z CAPS w Polsce nie był leczony rilonceptem, co oznacza, że terapia tym lekiem nie stanowi polskiej praktyki klinicznej, jak również riloncept nie był w żaden sposób finansowany ze środków publicznych na terenie Polski w analizowanym wskazaniu** [59]. Dodatkowo lek ten nie jest obecnie dopuszczony do użytku na terenie Unii Europejskiej [56]. W związku z powyższym riloncept został wykluczony jako komparator, z uwagi na fakt, że nie jest i nie był w Polsce praktyką kliniczną, nie jest finansowany ze środków publicznych i nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do użytku na terenie Unii Europejskiej. Dodatkowo, istnieje możliwość porównania technologii wnioskowanej (anakinry) z innym lekiem, finansowanym w Polsce w ramach importu docelowego i stanowiącym praktykę kliniczną, co zgodne jest z założeniami o wyborze komparatora opublikowanymi zarówno w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], jak i wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [2].

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej rekomendujące stosowanie anakinry i kanakinumabu w leczeniu pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny, ze względu na wysoką skuteczność tej terapii, oraz finansowanie kanakinumabu w Polsce w ramach importu docelowego, produkt leczniczy Ilaris[®] (**kanakinumab**) **został wybrany jako podstawowy komparator dla technologii wnioskowanej**. Należy podkreślić, że Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali do tej pory żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Kineret[®] (anakinra), jak również produktu leczniczego Ilaris[®] (kanakinumab) w leczeniu pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*) [77].

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Kineret[®] (anakinra) wskazany jest do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*), w tym: CINCA/NOMID, MWS i FCAS [53]. Natomiast produkt leczniczy Ilaris[®] (kanakinumab) jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*), m.in.: MWS, CINCA/NOMID oraz ostrej postaci FCAS z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem [57]. Uwzględniając powyższe różnice we wskazaniach, anakinra może być stosowana w nieco szerszej populacji pacjentów obejmującej chorych od 8 miesiąca życia oraz pacjentów z zespołem FCAS bez względu na stopień nasilenia choroby [53], [57]. Kanakinumab podawany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, w zalecanych początkowych dawkach: dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat: 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg, 2 mg/kg masy ciała u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg oraz 4 mg/kg masy ciała u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg; dzieci w wieku 2 do < 4 lat: 4 mg/kg masy

ciała u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg; we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni, w trakcie dostosowywania dawki możliwe jest zmniejszenie odstępu między podawanymi dawkami lub zmiana dawki (do 600 mg lub 8 mg/kg masy ciała); zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [57].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Powyższe opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinny być stosowane jako leczenie dodatkowe/wspomagające przy zastosowaniu inhibitorów IL-1 [62]. W związku z tym stosowaną w Polsce terapię w zakresie CAPS można określić jako **najlepszą dostępną opiekę wspomagającą** – ang. *Best Supportive Care; BSC* i będzie ona stanowiła dodatkowy komparator dla analizowanej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Kineret® – anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS). Należy podkreślić, że również australijska agencja Oceny Technologii Medycznych PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), wydając pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych anakinry w leczeniu umiarkowanych do poważnych okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), jako komparator rozpatrywała zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej (BSC) [78]. Autorzy niniejszego opracowania uznali również za zasadne wybór **placebo jako komparatora do porównania z anakinrą** w analizowanym wskazaniu. Porównanie stosowania anakinry w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) z podaniem placebo pozwala na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa tej terapii.

Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z anakinrą w analizowanym wskazaniu (leczenie dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny; ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) uznano kanakinumab oraz najlepszą dostępną opiekę wspomagającą (BSC) i placebo.

6. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS), poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. *Daily Diary*),
 - ocena aktywności choroby w skali DAS (ang. *Disease Activity Score*; wskaźnik aktywności choroby),
 - ocena reaktantów ostrej fazy: wskaźnik opadania erytrocytów (ang. *Erythrocyte Sedimentation Rate*; ESR; inaczej odczyn Biernackiego - OB), białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*; CRP), surowiczy amyloid A (ang. *Serum Amyloid A*; SAA),
 - ocena stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (m. in. na podstawie liczby białych krwinek),
 - ocena stanu zdrowia w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ),
 - ocena jakości życia za pomocą dermatologicznego wskaźnika jakości życia, ang. *Dermatology Life Quality Index* (DLQI),
 - ocena jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców (ang. *50-Item version of the Child Health Questionnaire*; CHQPF50).
 - ogólna ocena zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza i rodziców, z użyciem wizualnej skali analogowej,
 - ocena nasilenia bólu z użyciem wizualnej skali analogowej,
 - audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku,
 - obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI),
 - ocena funkcji kognitywnych,
 - ocena zmian kostnych przy użyciu obrazowania MRI oraz prześwietlenia rentgenowskiego,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - poszczególnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu.

7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH, MŁODZIEŻY, DZIECI I NIEMOWLĄT W WIEKU 8 MIESIĘCY I STARSZYCH O MASIE CIAŁA CO NAJMNIEJ 10 KG Z OKRESOWYMI ZESPOŁAMI ZALEŻNYMI OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*; CAPS)

7.1. OCENIANA TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI ORAZ REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali do tej pory (stan na: 27.08.2016 rok) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktów leczniczych Kineret® (anakinra) oraz Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) [77].

7.2. OCENIANA TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY (TECHNOLOGIE OPCJONALNE) W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (anakinra) oraz komparatora (kanakinumab) stosowanych w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS). Decyzje światowych agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Nie poszukiwano rekomendacji dla zastosowania najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*; BSC, z uwagi na fakt, że poszczególne jej składowe są indywidualnie dobierane u pacjentów, z uwzględnieniem przebiegu choroby i nasilenia towarzyszących objawów (w związku z czym brak jednakowego schematu BSC wobec wszystkich pacjentów z CAPS).

Tabela 4. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących leczenia dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*); stan na: 27.08.2016 rok.

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Technologia wnioskowana	anakinra	Rekomendacja pozytywna. <i>Komentarz:</i> pozytywna rekomendacja w sprawie finansowania anakinry w leczeniu umiarkowanych do poważnych okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) ze środków publicznych w ramach programu świadczeń wyspecjalizowanych (Section 100; ang. <i>Highly Specialised Drugs Program</i>), na podstawie akceptowalnych kosztów przy uwzględnieniu efektywności terapii w porównaniu do najlepszej dostępnej opieki wspomagającej (BSC) [78].	Listopad 2014
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)	Brak rekomendacji [79].	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Technologia wnioskowana	anakinra	Brak rekomendacji [80].	-
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)	Rekomendacja negatywna. Uzasadnienie: w jednym 24-tygodniowym, podwójnie zamaskowanym badaniu RCT, w którym uczestniczyło 31 pacjentów z MWS raportowano istotnie statystycznie niższą liczbę epizodów zaostrzeń (ang. <i>flares</i>) u pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z placebo, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ogólnej ocenie nasilenia symptomów choroby dokonywanej przez pacjenta czy ocenie jakości życia. Dodatkowo, żadne z ocenianych badań (zarówno RCT jak i badań otwartych) nie wykazało, że leczenie kanakinumabem zmniejsza lub odwraca poważne powikłania towarzyszące chorobie. Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę dostępnych danych nie jest jasne czy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko długotrwałej terapii [81].	Listopad 2010
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Technologia wnioskowana	anakinra	Brak rekomendacji [82].	-
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Technologia wnioskowana	anakinra	Brak rekomendacji. <i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie anakinry do obrotu nie przedłożył prośby o wydanie rekomendacji w analizowanym wskazaniu [83].	Grudzień 2015
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)	Brak rekomendacji. <i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie kanakinumabu do obrotu nie przedłożył prośby o wydanie rekomendacji w analizowanym wskazaniu [84].	Maj 2013
All Wales Medicines	Technologia	anakinra	Brak rekomendacji.	Grudzień

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Strategy Group (AWMSG)	wnioskowana		<i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie anakinry do obrotu nie przedłożył prośby o wydanie rekomendacji w analizowanym wskazaniu [85].	2014
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)	Brak rekomendacji. <i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie kanakinumabu do obrotu nie przedłożył prośby o wydanie rekomendacji w analizowanym wskazaniu [86].	Styczeń 2010, czerwiec 2013
Haute Autorité de Santé (HAS)	Technologia wnioskowana	anakinra	Rekomendacja pozytywna. <i>Komentarz:</i> Lek rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych przez instytucję narodowych ubezpieczeń zdrowotnych we Francji oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w terapii dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS). Proponowany poziom refundacji: 65% [87].	Wrzesień 2014
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)	Rekomendacja pozytywna. <i>Komentarz:</i> Lek rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych przez instytucję narodowych ubezpieczeń zdrowotnych we Francji oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w terapii dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych o masie ciała co najmniej 7,5 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS). Proponowany poziom refundacji: 65% [88], [89], [90].	Luty 2010, luty 2014, czerwiec 2015
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Technologia wnioskowana	anakinra	Brak rekomendacji [91].	-
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Technologia wnioskowana	anakinra	Brak rekomendacji [92].	
	Technologia opcjonalna (komparator)	kanakinumab (<i>canakinumab</i>)		

Podsumowując (stan na 27.08.2016)

Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktów leczniczych Kineret® (anakinra) oraz Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) [77].

Zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret[®] (anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) była jak dotąd oceniana przez Agencję HAS, która wydała pozytywną rekomendację w zakresie stosowania produktu leczniczego Kineret[®] (anakinra) w analizowanym wskazaniu [87] oraz przez Agencję PBAC, która również wydała pozytywną decyzję w sprawie finansowania anakinry w leczeniu umiarkowanych do poważnych okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) ze środków publicznych [78]. Pozostałe z analizowanych powyżej światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych takie jak: CADTH, NICE, SMC, AWMMSG, IQWiG oraz SBU nie oceniały zasadności finansowania produktu leczniczego Kineret[®] (anakinra) ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Agencja HAS, wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania produktu leczniczego Ilaris[®] (kanakinumab) w terapii dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych o masie ciała co najmniej 7,5 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) [90], natomiast kanadyjska Agencja CADTH nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych kanakinumabu w leczeniu pacjentów z CAPS [81].

8. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

8.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH ORAZ KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Do grona komparatorów dla ocenianej interwencji (anakinra) zaliczono najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *Best Supportive Care*; BSC) oraz kanakinumab

[REDACTED]

[REDACTED]

Kanakinumab nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych w Polsce i zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie jest w chwili obecnej stosowany u pacjentów z analizowanej populacji.

Koszt uwzględnionych substancji czynnych, zaliczonych do grona komparatorów, określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [REDACTED] [3], bazy leków portalu „Medycyna Praktyczna” [REDACTED] [93] oraz opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla produktu Kineret (dotyczy kanakinumabu) [59].

[REDACTED] obliczono jako średni ważony koszt 1 mg z uwzględnieniem kwot refundacji NFZ za poszczególne preparaty w 2015 r. [94]. Uwzględniono preparaty współfinansowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

[REDACTED]

Koszt kanakinumabu określono na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu AOTMiT dla produktu Kineret® [59]. Źródłem danych kosztowych w ww. dokumencie był załącznik nr 1 do pisma MZ znak: PLD.46434.5544.2015.1.AŁ, w którym przedstawiono ceny leków, w tym kanakinumabu. Średnia cena jednego opakowania kanakinumabu (produkt Ilaris, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 mg) została określona na podstawie danych z I kwartału 2012 r., przesłanych przez hurtownie farmaceutyczne. Nie odnaleziono innych, bardziej aktualnych danych kosztowych. Założono, że koszt kanakinumabu będzie w całości ponoszony przez płatnika publicznego (założenie analogiczne jak w opracowaniu AOTMiT [59]).

Dane kosztowe dla uwzględnionych w analizie substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kanakinumab	1 opakowanie (150 mg)	66 960,00 zł	0,0000 zł
	1 mg	446,40 zł	0,0000 zł

8.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU KINERET[®] ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI

Obecnie produkt Kineret[®] nie jest współfinansowany ze środków publicznych [3].

Założono, że produkt Kineret[®] będzie współfinansowany w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o refundację produktu Kineret[®] w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*). Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) obejmują:

- noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID*)/przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome; CINCA*),
- zespół Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*),
- zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*).

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków [95] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. W chwili obecnej w Polsce, żadna substancja czynna nie jest współfinansowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [3]. W związku z powyższym najbardziej prawdopodobnym sposobem refundacji ocenianej interwencji jest współfinansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Założono, że produkt Kineret[®] wpisany zostanie w części A 1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)

Zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi za odpłatnością ryczałtową ponieważ wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni. Dodatkowo miesięczny koszt stosowania produkty Kineret[®] dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania XXXXXXXXXX przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 92,5 zł (= 5% * 1850).

Kalkulacje ceny detalicznej oraz kwoty refundacji NFZ za opakowanie produktu Kineret®, w przypadku podjęcia decyzji o jego refundacji w ramach nowej grupy limitowej, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Kineret®, w przypadku podjęcia decyzji o

[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]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (stan na: sierpień 2016).
- [3] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 roku.
- [4] Opoka-Winiarska W, Postępski J, Olesińska E. Zespoły autozapalne zależne od białka kriopiryny. Przegląd Reumatologiczny. 2009; 5(28):3-6.
http://www.przegladreumatologiczny.pl/zespozy_autozapalne_zalene_od_biaka_kriopiryny (stan na: sierpień 2016).
- [5] Sokalska-Jurkiewicz M. Zespół Mucle'a-Wellsa. Przegląd Reumatologiczny. 2010; 6(35):9.
http://www.przegladreumatologiczny.pl/zesp_muckles-wellsa (stan na: sierpień 2016).
- [6] Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS): Overview.
- [7] Okresowe Zespoły Zależne Od Kriopiryny (CAPS). Wersja 2016.
- [8] Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11(1):12-20.
- [9] Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic IL-1 mediated autoinflammatory and immunodeficiency syndromes: finding the right balance in response to danger signals. *Clin Immunol.* 2010; 135(2):210-222.
- [10] Toplak N, Frenkel J, Ozen S i wsp. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(7):1177-1182.
- [11] Toplak N, Dolezalová P, Constantin T i wsp. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric European countries: results of a pediatric. *Pediatr Rheumatol.* 2010; 8:29.
- [12] Agostini L, Martinon F, Burns K i wsp. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity.* 2004; 20(3):319-325.
- [13] Carta S, Tassi S, Delfino L i wsp. Deficient production of IL-1 receptor antagonist and IL-6 coupled to oxidative stress in cryopyrin-associated periodic syndrome monocytes. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(9):1577-1581.
- [14] Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(25):2583-2584.
- [15] Stych B, Dobrowolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(6):1577-1582.
- [16] Koné-Paut I, Piram M. Targeting interleukin-1beta in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn? *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1):77-80.
- [17] Hoffman HM. Rilonacept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Expert Opin Biol Ther.* 2009; 9(4):519-531.
- [18] Lepore L, Paloni G, Caorsi R i wsp. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with anakinra. *J Pediatr.* 2010; 157(2):310-315 e311.
- [19] Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A i wsp. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(1):35-43.
- [20] Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB i wsp. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(6):R202.

- [21] Stefaniak R, Maurer M, Mahony M i wsp. Burden of disease in patients with Muckle Wells Syndrome (MWS): baseline results from a natural history study [Abstract 1515: presented at the American College of Rheumatology 2008 Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, 24–29 October 2008]. 2008.
- [22] Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N i wsp. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(1):R34.
- [23] Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM*. 2000; 93(8):535-542.
- [24] Cuisset L, Jeru I, Dumont B i wsp. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3):495-499.
- [25] <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/search.php?n=4>, (stan na: sierpień 2016).
- [26] Fye KH, Siegel DH, Connolly MK. Diagnosis of Muckle-Wells syndrome - 33 years later. *J Rheumatol*. 2007; 34(12): 2505–2506.
- [27] Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13(2):123-131.
- [28] Aksentijevich I, C DP, Remmers EF i wsp. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(4):1273-1285.
- [29] Murphy G, Daly M, O'Sullivan M i wsp. An unusual phenotype in Muckle-Wells syndrome associated with NLRP3 E311K. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(2):419-420.
- [30] Mirault T, Launay D, Cuisset L i wsp. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(5):1697-1700.
- [31] Dodé C, Le Dù N, Cuisset L i wsp. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(6):1498-1506.
- [32] Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koetter I i wsp. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome--description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(6):R196.
- [33] Aróstegui JI, Lopez Saldaña MD, Pascal M i wsp. A somatic NLRP3 mutation as a cause of a sporadic case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Novel evidence of the role of low-level mosaicism as the pathophysiologic mechanism underlying mendelian inherited diseases. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(4):1158-1166.
- [34] Tanaka N, Izawa K, Saito MK i wsp. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(11):3625-3632.
- [35] Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R i wsp. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(11):3579-3585.
- [36] Saito M, Nishikomori R, Kambe N i wsp. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood*. 2008; 111(4):2132-2141.
- [37] Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1beta in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(2):314-324.
- [38] Balow JE, Jr., Ryan JG, Chae JJ i wsp. Microarray-based gene expression profiling in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes defines a disease-related signature and IL-1-responsive transcripts. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6): 1064-1070.
- [39] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A i wsp. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*. 2009; 183(2):787-791.
- [40] Lee GS, Subramanian N, Kim AI i wsp. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*. 2012; 492(7427):123-127.

- [41] Hoffman HM, Wanderer AA. Inflammasome and IL-1beta-mediated disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(4):229-235.
- [42] Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4(1):34-42.
- [43] ten Haar NT, Lachmann H, Özen S i wsp. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(5):678-685.
- [44] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3395&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CINCA&Disease_Disease_Search_h_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group_of_diseases=CINCA-syndrome&title=CINCA-syndrome&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3395&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CINCA&Disease_Disease_Search_h_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=CINCA-syndrome&title=CINCA-syndrome&search=Disease_Search_Simple), (stan na: sierpień 2016).
- [45] http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf, (stan na: sierpień 2016).
- [46] European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Recombinant human monoclonal antibody to human IL-1beta of the IgG1/K class for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (familial cold urticaria syndrome (FCUS), Muckle-Wells Syndrome (MWS), and neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), also known as chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA)). EMA/COMP/104059/2008 Rev.2. 23 March 2011; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005913.pdf (stan na: sierpień 2016).
- [47] Lainka E, Neudorf U, Lohse P i wsp. Analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Klin Padiatr.* 2010; 222(6):356-361.
- [48] Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(4):377-385.
- [49] Toplak I, Rihtaric D, Hostnik P i wsp. Identification of a genetically diverse sequence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Slovenia and the impact on the sensitivity of four molecular tests. *J Virol Methods.* 2012; 179(1):51-56.
- [50] Chang Z, Spong CY, Jesus AA i wsp. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(11):3227-3232.
- [51] Opinia eksperta ██████████ la Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, sierpień 2016.
- [52] Program Lekowy: Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych.
- [53] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret®.
- [54] Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®.
- [55] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Benepali®.
- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rilonacept®.
- [57] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris®.
- [58] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Kineret® (anakinra).
- [59] Kineret (anakinra). Opracowanie oceny technologii medycznej dotyczące zasadności finansowania terapii danym produktem leczniczym. Raport nr: AOTMiT-OT-434-26/2015.
- [60] Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN i wsp. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(3):R64.
- [61] Koné-Paut I, Galeotti C. Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(1):7-18.
- [62] ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J i wsp. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(9):1636-1644.
- [63] Terreri MT, Bernardo WM, Len CA i wsp. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (Cryopyrinopathies-CAPS). *Rev Bras Reumatol.* 2016; 56 (1): 44-51.

- [64] Manger B, Gaubitz M, Michels H i wsp. [Recommendations on therapy using interleukin-1beta-blocking agents]. Z Rheumatol. 2009; 68(9):766-771.
- [65] Ahmadijad Z, Mansouri S, Ziaee V i wsp. Periodic fever: A review on clinical, management and guideline for Iranian patients - Part II. Iran J Pediatr 2014; 24(3): 229-240.
- [66] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [67] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matuszewicz W i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. Lek w Polsce. 2012; 03:26-33.
- [68] European Medicines Agency. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 22 January 2000; http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf. (stan na: sierpień 2016).
- [69] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [70] FDA. Kineret® (anakinra) for injection, for subcutaneous use.
- [71] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Kineret (anakinra).
- [72] ORPHA www.orpha.net (stan na: sierpień 2016).
- [73] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz. Rz. WE L Nr 18 z 22 stycznia 2000 r. str. 1; Dz. Urz. EU Polskie Wydanie specjalne, Rozdz. 15, t 5, str.21).
- [74] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf, (stan na: sierpień 2016).
- [75] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasytemu-choroby-rzadkie.pdf> (stan na: sierpień 2016).
- [76] Zimmermann A., Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. Farmacja Polska. 2009, 65(10): 15-18.
- [77] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (stan na: sierpień 2016).
- [78] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. Anakinra.
- [79] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (stan na: sierpień 2016).
- [80] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en> (stan na: sierpień 2016).
- [81] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC FINAL RECOMMENDATION. CANAKINUMAB (Ilaris – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Indication: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes.
- [82] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/> (stan na: sierpień 2016).
- [83] SMC, Scottish Medicines Consortium, http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1116_15_anakinra_Kineret/anakinra_Kineret (stan na: sierpień 2016).
- [84] SMC, Scottish Medicines Consortium, http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/882_13_canakinumab_Ilaris_CAPS/canakinumab_Ilaris_CAPS (stan na: sierpień 2016).
- [85] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1962>, (stan na: sierpień 2016).
- [86] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1208>, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/591>, (stan na: sierpień 2016).
- [87] HAS, Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE. Opinion 17 September 2014. KINERET 100 mg/0.67 ml, solution for injection in pre-filled syringe.

- [88] HAS, Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE. Opinion 10 February 2010. Ilaris 150 mg, powder for solution for injection.
- [89] HAS, Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE. Opinion 5 February 2014. Ilaris 150 mg, powder for solution for injection.
- [90] HAS, Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 3 juin 2015. Ilaris 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable.
- [91] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen <https://www.iqwig.de/de/startseite.2724.html> (stan na: sierpień 2016).
- [92] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care <http://www.sbu.se/sv/> (stan na: sierpień 2016).
- [93] Baza leków portal "Medyczna Praktyczna", www.mp.pl (stan na: maj 2016 r.).
- [94] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl (stan na: maj 2016 r.).
- [95] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.
- [96] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [97] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.

10. SPIS TABEL I RYCIŃ

Spis tabel

Tabela 1. Najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne w zespołach: FCAS, MWS, CINCA/NOMID [4].	20
Tabela 2. Występowanie CAPS w populacji dzieci w Niemczech w okresie od lipca 2003 do czerwca 2006 [47].	26
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z CAPS włączonych do ang. <i>Eurofever Registry</i> [10], [43].	27
Tabela 4. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących leczenia dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS</i>); stan na: 27.08.2016 rok.	42
Tabela 5. Koszt uwzględnionych w opracowaniu substancji czynnych.	45
Tabela 6. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Kineret [®] , w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej.	47

Spis rycin

Rycina 1. Aktywacja inflammasomu NLRP3.	16
Rycina 2. IL-1 β : interleukina-1 β ; IL-1Ra: antagonist receptor IL-1; IL-1RI: IL-1R typ I; IL-1RAcP: białko towarzyszące IL-1R.	32

11. ANEKS

11.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra) firmy *Swedish Orphan Biovitrum AB* [53].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC03

Mechanizm działania: Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej. IL-1 występuje w osoczu i płynie stawowym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Opisywano korelację pomiędzy aktywnością choroby, a stężeniami IL-1 w osoczu. Anakinra hamuje etapy odpowiedzi wywołanej przez IL-1 w warunkach *in vitro*, w tym indukcję wytwarzania tlenu azotu, prostaglandyny E2 i (lub) kolagenazy w komórkach błony maziowej, fibroblastach i chondrocytach.

Spontaniczne mutacje genu *CIAS1/NLRP3* zidentyfikowano u większości pacjentów z CAPS. Gen *CIAS1/NLRP3* koduje kriopirynę, składnik inflamasomu. Aktywacja inflamasomu prowadzi do proteolitycznego dojrzewania i wydzielania interleukiny IL-1 β , charakteryzującej się szerokim spektrum działania i powodującej między innymi ogólnoustrojowy stan zapalny. Nieleczeni pacjenci z CAPS charakteryzują się podwyższonymi wartościami CRP, SAA oraz IL-6 w porównaniu do prawidłowych stężeń w surowicy. Podanie produktu Kineret prowadzi do spadku stężeń reaktantów fazy ostrej. Obserwowano także spadek poziomu ekspresji IL-6. W ciągu pierwszych tygodni leczenia obserwuje się zmniejszone stężenie białek fazy ostrej.

Postać farmaceutyczna:

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Klarowny roztwór do wstrzykiwań o kolorze od bezbarwnego do białego, który może zawierać właściwe dla produktu, półprzezroczyste lub białe bezkształtne cząstki.

Wskazania: Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), w tym:

- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. *Muckle-Wells Syndrome*),
- Zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*).

Kineret jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem.

Dawkowanie i sposób podawania:

Leczenie produktem leczniczym Kineret powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarza specjalistę, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz CAPS.

RZS: dorośli:

Zalecana dawka produktu Kineret to 100 mg podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę należy podawać codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze dnia.

CAPS: dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg:

Dawka początkowa:

Zalecana dawka początkowa w przypadku wszystkich podtypów CAPS to 1-2 mg/kg mc./dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiedź na leczenie przejawia się głównie zmniejszeniem takich objawów klinicznych, jak gorączka, wysypka, ból stawów i ból głowy, a także markerów zapalenia w surowicy (stężenia CRP/SAA) lub częstości występowania nawrotów.

Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o łagodnym nasileniu (FCAS, łagodna postać MWS):

Pacjenci są zwykle dobrze kontrolowani dzięki utrzymaniu zalecanej dawki początkowej (1 do 2 mg/kg mc./dobę).

Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim nasileniu (MWS i NOMID/CINCA):

Zwiększenie dawki może być konieczne w ciągu 1-2 miesięcy, w zależności od reakcji terapeutycznej. Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim przebiegu wynosi zazwyczaj 3 do 4 mg/kg mc./dobę, można ją zwiększyć do maksymalnie 8 mg/kg mc./dobę.

Dodatkowo do oceny objawów klinicznych i markerów zapalnych w ciężkim przebiegu CAPS, zaleca się ocenę zapalenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym ucha wewnętrznego (MRI lub TK, nakłucie łądźwiowe i badanie audiologiczne) i oczu (badania okulistyczne) po pierwszych 3 miesiącach terapii, a następnie co 6 miesięcy do momentu ustalenia skutecznej dawki terapeutycznej. Po uzyskaniu dobrej

kontroli klinicznej okresowe badania ośrodkowego układu nerwowego i okulistyczne można wykonywać raz do roku.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów z RZS dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dawkowanie i sposób podawania są takie same, jak w przypadku osób dorosłych w wieku od 18 do 64 lat.

Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku z CAPS są ograniczone. Nie oczekuje się konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

RZS: nie określono dotychczas skuteczności produktu leczniczego Kineret u dzieci i młodzieży w wieku 0 do 18 lat z RZS (MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów).

CAPS: dawkowanie i sposób podawania u dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała powyżej 10 kg są takie same jak u dorosłych pacjentów z CAPS. Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała (mc.). Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 8 miesięcy.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha). Kineret należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie należy stosować produktu Kineret u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W przypadku pacjentów z nieznaczną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min.) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Z uwagi na brak odpowiednich danych należy zachować należyłą ostrożność stosując Kineret u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min.)

Sposób podawania

Kineret jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Kineret jest dostarczany w postaci gotowej do użycia w ampułkostrzykawkach z podziałką. Ampułkostrzykawka z podziałką umożliwia podawanie dawek od 20 do 100 mg. Ponieważ dawka minimalna wynosi 20 mg, ampułkostrzykawka nie nadaje się do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 10 kg. Ampułkostrzykawki nie należy wstrząsać. W celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia zaleca się zmianę miejsca kolejnych zastrzyków. Schłodzenie miejsca iniekcji, ogrzanie płynu do wstrzykiwań, zastosowanie zimnych kompresów (przed i po wstrzyknięciu) i

zastosowanie miejscowych kortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych po wstrzyknięciu może złągodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji w miejscu podania.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub białka otrzymywane z *E. coli*.

Nie wolno stosować produktu Kineret u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.).

Leczenia produktem Kineret nie należy rozpoczynać u pacjentów z neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów ANC < 1,5 x 10⁹/l).

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania anakinry u kobiet w okresie ciąży. Jednak badania wpływu produktu Kineret na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek do 100 razy większych niż stosowane u ludzi z RZS, nie ujawniły dowodów pogorszenia płodności lub szkodliwego wpływu na płód. Produkt Kineret nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Nie wiadomo, czy anakinra/jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Kineret należy przerwać karmienie piersią.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Kineret[®] zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Swedish Orphan Biovitrum AB, SE-112 76 Sztokholm, Szwecja.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/02/203/005 – opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę.

EU/1/02/203/006 – opakowanie zawierające 7 ampułkostrzykawek.

EU/1/02/203/007 – opakowanie zawierające 28 ampułkostrzykawek.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08/03/2002.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20/03/2007.

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ilaris® (kanakinumab) firmy Novartis Europharm Limited [57].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania: Kanakinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

Działanie farmakodynamiczne

CAPS

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofilii i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

Postać farmaceutyczna:

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

Wskazania:

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej Zapalnej Choroby Wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / Przewlekłego Niemowlęcego Zespołu Neurologiczno-Skórno-Stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),

- Ostrej postaci Rodzinnej Zimnej Pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / Rodzinnej Zimnej Pokrzywki (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA, z ang. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem.

Dawkowanie i sposób podawania:

W przypadku CAPS i SJIA leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Jeżeli pacjent lub jego opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie właściwej techniki wstrzyknięć, lekarz może podjąć decyzję o samodzielnym wstrzykiwaniu produktu leczniczego Ilaris przez pacjenta. Konieczne mogą być wizyty kontrolne.

CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS wynosi:

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg,
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg,
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg.

Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg.

Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. produktu leczniczego Ilaris. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.

SJIA

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z SJIA i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Produkt leczniczy Ilaris powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów. Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, Ilaris należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów. Pacjentom, u których nie wystąpiła

odpowieź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie produktu leczniczego Ilaris. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie produktu leczniczego Ilaris należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

CAPS

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat.

SIJA

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z SIJA w wieku poniżej 2 lat.

Dnawe zapalenie stawów

We wskazaniu dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ilaris należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne, ciężkie zakażenia.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję. Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris należy powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem. W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane.

Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem produktu leczniczego Ilaris na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Ilaris® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Wielka Brytania.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/09/564/001-002.

EU/1/09/564/003.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/10/2009.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/10/2014.