



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 KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



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]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	10
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	11
STRESZCZENIE	15
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	25
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	25
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	25
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	26
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	27
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	29
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	30
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	31
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	32
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	34
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	34
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	36
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	39
4.1. WSTĘP.....	39
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	39
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. <i>CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES, CAPS</i>) W PORÓWNIANIU DO KANAKINUMABU, NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ – ANG. <i>BEST SUPPORTIVE CARE, BSC</i> ORAZ PLACEBO	43
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W PORÓWNIANIU DO KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. <i>CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES, CAPS</i>)	44
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU NOWORODKOWEJ ZAPALNEJ CHOROBY WIELOUKŁADOWEJ (ANG. <i>NEONATAL-ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE, NOMID</i>) ZWANIEJ TEŻ PRZEWLEKŁYM NIEMOWLĘCYM ZESPOŁEM NEUROLOGICZNO-SKÓRNO-STAWOWYM (ANG. <i>CHRONIC INFANTILE NEUROLOGICAL, CUTANEOUS, ARTICULAR SYNDROME, CINCA</i>)	54
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU MUCKLE-WELLSA (ANG. <i>MUCKLE-WELLS SYNDROME, MWS</i>).....	78

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU RODZINNEJ ZIMNEJ POKRZYWKI (ANG. <i>FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME</i> ; FCAS)	87
5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. <i>CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES</i> , CAPS) OGÓŁEM.....	93
5.6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. <i>CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES</i> ; CAPS).....	109
5.7. ZESTAWIENIE DANYCH DOTYCZĄCYCH PORÓWNIANIA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY I KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. <i>CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES</i> ; CAPS)	143
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	151
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	151
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	161
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	164
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	164
7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY (KINERET®) STOSOWANEJ W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. <i>CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES</i> , CAPS) U DOROSŁYCH, MŁODZIEŻY, DZIECI I NIEMOWLĄT W WIEKU 8 MIESIĘCY I STARSZYCH O MASIE CIAŁA CO NAJMNIEJ 10 KG	173
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	174
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	174
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	174
9. DYSKUSJA.....	175
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	189
11. WNIOSKI KOŃCOWE	192
12. BIBLIOGRAFIA	195
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW	216
14. ANEKS	223
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	223
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	234
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH	235

14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	236
14.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	321
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	323
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	414
14.8.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	417
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	418
14.10.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	421
14.11.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	423
14.12.	TABELE POMOCNICZE	426

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
03-AR-0298	Akronim badania dotyczącego oceny efektywności klinicznej anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (CINCA/NOMID)
4F-PTA	ang. <i>Four Frequency Pure Tone Average</i> ; Audiogram wykonany techniką audiometrii tonalnej oceniany na czterech częstotliwościach
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
ANA	ang. <i>Anti-Nuclear Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwnądrowe
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> ; Bezwzględna liczba neutrofilów
AOSD	ang. <i>Adult Onset Stills Disease</i> ; Choroba Still'a nabyta w wieku dorosłym
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASC	ang. <i>Apoptosis-Associated Speck-Like Protein</i> ; Białko adaptorowe ASC
ASHA	ang. <i>American Speech-Language-Hearing Association</i> ; Amerykańskie stowarzyszenie zajmujące się zaburzeniami mowy i słuchu
AspAT/AIAT	Aminotransferaza asparaginianowa/alaninowa
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza dostępna opieka wspomagająca
CAPS	ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; Okresowe zespoły zależne od kriopiryny
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ-PF 28	ang. <i>Child Health Questionnaire, Parent Form 28</i> ; Kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci w wieku 5-17 lat wypełniany przez rodziców
CHQ-PF 50	ang. <i>Child Health Questionnaire 50-item Parent Form</i> ; Kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
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
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
CT	ang. <i>Computed Tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> ; Wskaźnik aktywności choroby

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



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
EBV	ang. <i>Epstein-Barr Virus</i> ; Wirus Epsteina-Barra
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESR	ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ; Kwestionariusz oceniający ogólny stan zdrowia ze szczególnym uwzględnieniem uczucia zmęczenia
FCAS	ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i> ; Zespół rodzinnej zimnej pokrzywki
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FMF	ang. <i>Familial Mediterranean Fever</i> ; Rodzinna gorączka śródziemnomorska
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceniający wydolność fizyczną/sprawność pacjenta
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire- Disability Index</i> ; Wskaźnik niepełnosprawności - część kwestionariusza HAQ
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Federalny Departament Zdrowia Kanady
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IgA	Immunoglobuliny typu A
IgG	Immunoglobuliny typu G
IgM	Immunoglobuliny typu M
IL-1	Interleukina 1
IL-1β	Interleukina-1β
IL-1α	Interleukina-1α
IL-10	Interleukina 10
IL-1Ra	Antagonista receptora interleukinowego typu I
IL-6	Interleukina 6
IL-8	Interleukina 8
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQ	Iloraz inteligencji
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia

ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Heading</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MKD	ang. <i>Mevalonate Kinase Deficiency</i> ; Acyduria mewalonianowa
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
NDA	Niska dawka anakinry
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> ; Narodowe Instytuty Zdrowia Stanów Zjednoczonych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
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
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOMID	ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NSAIDs	ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs</i> ; Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	Odczyn Biernackiego
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
pANCA	ang. <i>Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician Global Assessments</i> ; Ogólna ocena nasilenia choroby
PICO	ang. <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparatory, wyniki

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



PICOS	ang. <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, komparatory, wyniki, badanie
PRINTO	ang. <i>Pediatric Rheumatology International Trials Organization</i> ; Międzynarodowa Organizacja Badawcza Reumatologów Dziecięcych
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
r-metHuIL-1ra	Antagonista ludzkich receptorów interleukiny-1
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RTG	Zdjęcie rentgenowskie/rentgenogram
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
S100A12	Ludzka kalgranulina klasy C – biomarker aktywacji neutrofilii
SAA	ang. <i>Serum Amyloid A</i> ; Surowiczy amyloid A
SAP	ang. <i>Serum Amyloid P</i> ; Osoczowe białko amyloidu P
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>36-item Short Form Health Survey</i> ; Krótki 36-punktowy przegląd zdrowia
TK	Tomografia komputerowa
TNFα	ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i> ; Czynnik martwicy nowotworu α ,
TRAPS	ang. <i>TNF Receptor Associated Periodic Syndrome</i> ; Okresowy zespół związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
V200M, R490K, R260W, T348M, T436A, T438A, R262W, D305N, I480F, Y750C, M299V, T436I, A439V, Y570F, Y547C, E567K, V198M, D303D, Q703K, G569R, F566L, A439P, D303N, E311K, L353P, L307P, Y570F, V200M	Mutacje genu <i>CIAS1</i>
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa
WDA	Wysoka dawka anakinry
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [357]
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.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w porównaniu do wybranych komparatorów: kanakinumabu, najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz placebo 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-skróno-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. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.
- II. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań o wysokiej wiarygodności pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) z wybranymi komparatorami: kanakinumabem, najlepszą dostępną opieką wspomagającą – ang. *Best Supportive Care*; BSC lub placebo, w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również randomizowanych badań klinicznych w których oceniano by efektywność kliniczną anakinry w analizowanym wskazaniu. Większość odszukanych badań dotyczących oceny efektywności klinicznej anakinry dotyczyła porównania stanu klinicznego pacjentów przed zastosowaniem terapii anakinrą oraz po leczeniu z jej udziałem. Odszukano 4 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji, jednak wiarygodność wyników powyższego porównania oceniono jako średnią lub niską. W związku z powyższym, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej wszystkich odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących anakinry i kanakinumabu, a następnie zestawienie wyników (bez ilościowych wskaźników różnic) skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry i kanakinumabu w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny CAPS.
- III. Ostatecznie w niniejszej analizie klinicznej zidentyfikowano i uwzględniono 4 badania dotyczące porównania anakinry z kanakinumabem (o średniej lub niskiej wiarygodności); 13 badań o średniej wiarygodności (badania kohortowe z grupą kontrolną oraz opisy serii przypadków), w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®), 1. randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano kanakinumab z placebo oraz 6 badań o średniej wiarygodności (badania kohortowe z grupą kontrolną oraz opisy serii przypadków), w których oceniano efektywność kliniczną kanakinumabu, w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). Do analizy włączono również 115 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry (1 badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane jedynie w postaci abstraktu, 35 opisów serii przypadków poniżej 5 pacjentów, 79 opisów pojedynczych przypadków), 10 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania kanakinumabu (badania obserwacyjne i opisowe przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych), 5 badań nieopublikowanych, 8 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oraz 2 opracowania (badania) wtórne.
- IV. Zastosowanie zarówno anakinry jak i kanakinumabu w populacji pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia oceny nasilenia objawów choroby oraz spadku poziomu reaktantów ostrej fazy. W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy dla leczenia kanakinumabem, u odpowiednio 75% oraz 93% pacjentów utrzymywała się remisja choroby. Wysoką skuteczność obydwu porównywanych

leków wykazano również w kolejnym badaniu, w którym całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u 50% i 62% chorych z CAPS leczonych odpowiednio anakinrą (mediana okresu leczenia 42 miesiące) i kanakinumabem przez 12 miesięcy. U pozostałych chorych raportowano częściową odpowiedź na leczenie (tylko 1 pacjent nie odpowiedział na terapię kanakinumabem). Różnice w charakterystyce początkowej pacjentów leczonych anakinrą i kanakinumabem (m.in. w ocenie nasilenia aktywności choroby na początku badania) uniemożliwiły przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej pomiędzy grupami, podobnie nie było możliwe przeprowadzenie porównania analizowanych opcji terapeutycznych w zakresie profilu bezpieczeństwa (ze względu na niewystarczającą liczbę danych).

- V. Analiza efektywności klinicznej anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID*) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrónowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome; CINCA*) wykazała że podanie anakinry u pacjentów z CINCA/NOMID prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości początkowej: redukcji oceny nasilenia aktywności choroby przeprowadzanej przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. *Daily Diary*) obejmującej następujące objawy choroby: gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów i wymioty; spadku poziomu reaktantów ostrej fazy (wskaźnika opadania erytrocytów – ESR, białka C-reaktywnego - CRP, surowiczego amyloidu A - SAA), poprawy oceny stanu zdrowia/jakości życia, poprawy oceny stanu zdrowia pacjenta dokonywanej przez lekarza i rodziców, redukcji nasilenia bólu ocenianego w wizualnej skali analogowej oraz normalizacji parametrów serologicznych (spadek liczby białych krwinek, całkowitej liczby neutrofilii, liczby płytek krwi oraz wzrost poziomu hemoglobiny), zarówno po 3 jak i 6 miesiącach terapii. Powyższa odpowiedź na zastosowane leczenie była stabilna i utrzymywała się w długim okresie obserwacji (36 i 60 miesięcy), świadcząc o ustąpieniu systemowego zapalenia. Po 36 i 60 miesiącach terapii anakinrą pacjentów z zespołem CINCA/NOMID wykazano również istotne statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania: przyspieszenie wzrostu u chorych z początkowym wynikiem tego parametru poniżej 3 centyla, przyrost masy ciała u chorych z początkowym wynikiem tego parametru poniżej 3 centyla, poprawę wskaźników aktywnego zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego w momencie przeprowadzania punkcji), zmniejszenie odsetka pacjentów z: wzmocnieniem kontrastowym ślimakowym oraz wzmocnieniem kontrastowym w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych, tarczą zastoinową, zapaleniem przedniej błony naczyniowej oka. Po 36 miesiącach terapii anakinrą raportowano poprawę słuchu w 30% uszu badanych chorych, progresja utraty słuchu została wstrzymana u większości pacjentów. W uszach pacjentów, u których obserwowano pogorszenie po 36 miesiącach leczenia (9 z 44 uszu), utrata słuchu była obecna już w momencie włączenia do badania. Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie zapalenia spojówek i tarczy zastoinowej w badaniu oka po 36 miesiącach terapii, która utrzymywała się w okresie 60 miesięcy. Ostrość widzenia i widzenie obwodowe uległo poprawie lub stabilizacji u większości pacjentów w okresie 5 lat leczenia anakinrą. Pomimo zastosowanego leczenia anakinrą, zmiany kostne uległy dalszemu pogorszeniu. W zakresie profilu bezpieczeństwa, podanie anakinry wiązało się z wystąpieniem głównie reakcji w miejscu wkłucia u około 50% pacjentów, która ustąpiła samoistnie u wszystkich chorych w przeciągu pierwszych tygodni leczenia raportowano też występowanie infekcji, głównie górnych dróg oddechowych. W okresie leczenia do 5 lat nie raportowano zgonów lub rezygnacji z terapii anakinrą z powodu działań niepożądanych.
- VI. Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie anakinry u pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa (MWS) prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania: redukcji oceny nasilenia objawów choroby w skali DAS (ang. *Disease Activity Score*, wskaźnik aktywności choroby), redukcji całkowitej oceny aktywności choroby dokonywanej przez pacjenta i lekarza, poprawy ogólnej oceny nastroju dokonywanej przez pacjenta, redukcji następujących objawów choroby (gorączki, bólu głowy, objawów związanych z okiem ogółem, zapalenia spojówek, owrzodzenia jamy ustnej, objawów mięśniowo-szkieletowych ogółem, bólu i zapalenia stawów, bólu mięśni, objawów skórnych ogółem, wysypki rumieniowatej), spadku liczby leukocytów i neutrofilii, spadku poziomu ESR, zarówno po 2 tygodniach jak i w okresie dla którego mediana wynosiła 11 miesięcy oraz spadku poziomu CRP i SAA, w

okresie dla którego mediana wynosiła 11 miesięcy ale nie po 2 tygodniach. Amyloidoza obecna na początku badania u dwóch chorych, ustąpiła u jednego, a u drugiego pacjenta obserwowano poprawę. Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa był korzystny, w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 11-12 miesięcy, raportowano występowanie reakcji w miejscu wkłucia o łagodnym nasileniu, łagodnych infekcji, przyrostu masy ciała o ≥ 5 kg definiowanego jako działanie niepożądane. Podczas leczenia nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

- VII. Wyniki badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) wykazały brak objawów klinicznych choroby (gorączka, wysypka, ból stawów, obrzęk dłoni, zapalenie spojówek) po ekspozycji na zimno tylko u pacjentów, którzy przyjęli wcześniej anakinrę. Brak zastosowania u pacjentów leku przed ekspozycją na zimno prowadziło do wystąpienia powyższych objawów oraz dodatkowo do wzrostu liczby białych krwinek i interleukiny 6. Podczas leczenia anakinrą ustępowały nie tylko objawy kliniczne choroby, w tym objawy pojawiające się po ekspozycji na zimno, ale następował również istotny statystycznie ($p < 0,05$) spadek poziomu CRP i i dermatologicznego wskaźnika jakości życia, DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) wskazujący na poprawę jakości życia chorych z zaburzeniami skórnymi. Przerwanie terapii prowadziło do całkowitego nawrotu choroby w okresie 36 godzin od zaprzestania stosowania anakinry. Ogólna ocena leczenia dokonywana przez pacjentów była bardzo korzystna, 100% chorych odpowiedziało, że zastosowanie anakinry było całkowicie skuteczne i wyraziło chęć kontynuowania leczenia anakinrą po zakończeniu badania. W okresie dodatkowych 16 miesięcy leczenia wszyscy pacjenci nadal bardzo korzystnie oceniali efektywność anakinry. Również w tej populacji profil bezpieczeństwa terapii był korzystny, raportowano jedynie występowanie reakcji w miejscu wkłucia.
- VIII. Ocena efektywności klinicznej anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) ogółem potwierdziła, że zastosowanie anakinry prowadzi do szybkiego ustąpienia objawów klinicznych i laboratoryjnych choroby oraz normalizacji parametrów serologicznych, a uzyskane efekty kliniczne są trwałe (mediana okresu obserwacji do 37,5 miesiąca). Wykazano również poprawę jakości życia chorych. U pacjentów nieleczonych obserwowano progresję choroby (nawracające epizody bólu/zapalenia stawów i bólu głowy, pogorszenie słuchu, tarcza zastoinowa, przewlekłe podniesienie reaktantów ostrej fazy). Obserwowano również poprawę funkcji nerek pacjentów z amyloidozą wskutek zastosowania anakinry. Leczenie anakinrą było też skuteczne i bezpieczne dla pacjentek w ciąży oraz ich dzieci. Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym raportowanym w badaniach dotyczących poszczególnych fenotypów CAPS.
- IX. Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, że u pacjentów, u których wykazano odpowiedź na pojedynczą dawkę kanakinumabu, dalsze jego stosowanie prowadzi do utrzymania odpowiedzi na leczenie u wszystkich (100%) chorych w czasie kolejnych 24 tygodni czasu trwania badania. Uwzględniając wyniki uzyskane przez pacjentów na koniec randomizowanej fazy badania wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę kanakinumabu nad placebo w odniesieniu do: redukcji poziomu CRP i SAA oraz odsetka pacjentów raportujących nawrót choroby. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pacjentów i badaczy raportował brak objawów choroby CAPS oraz wysypki w wyniku stosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo. Jakość życia pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem była zbliżona do przeciętnej jakości życia raportowanej w populacji zdrowych osób. Terapia kanakinumabem w okresie 48 tygodni badania charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Raportowano wystąpienie 2 ciężkich działań niepożądanych, jeden pacjent przerwał leczenie z powodu występujących działań niepożądanych (ogólna liczebność grupy wynosiła 35 chorych). Większość pacjentów nie zgłaszała reakcji w miejscu podania. Przeprowadzone porównanie wykazało, że jedynym działaniem niepożądającym występującym istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej w grupie leczonej kanakinumabem w porównaniu z placebo było podejrzenie infekcji.

- X. Wyniki badań o średniej wiarygodności potwierdziły wysoką skuteczność kanakinumabu w leczeniu pacjentów z CAPS, jednak odsetek pacjentów raportujących całkowitą odpowiedź na leczenie kanakinumabem był niższy (72%-78%) niż w badaniu randomizowanym (100%). Porównywalny jak w badaniu RCT odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie wykazano w populacji japońskiej i populacji dzieci (92%-100%). Pacjenci z umiarkowanym (FCAS/MWS) fenotypem CAPS względem chorych z poważnym (MWS/CINCA/NOMID) przebiegiem choroby znacznie częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie w ramach praktyki klinicznej. Wynikać to może z faktu, że duża liczba pacjentów z CAPS (szczególnie z poważnym zespołem CINCA/NOMID) wymaga zwiększenia dawki kanakinumabu w celu osiągnięcia maksymalnych efektów terapii, a więc zindywidualizowanego leczenia, które nie zawsze jest praktykowane. Efekty kliniczne obserwowane w analizowanych badaniach utrzymywały się w długim okresie obserwacji, raportowano również poprawę oceny jakości życia pacjentów z CAPS do wartości obserwowanych w populacji zdrowych osób.
- XI. Wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa anakinry w terapii pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). Lek powoduje skuteczną i długotrwałą (okres leczenia i obserwacji w badaniach wynosił od kilku miesięcy do co najmniej 5 lat) redukcję objawów klinicznych choroby oraz spadek markerów ostrej fazy i normalizację parametrów serologicznych w przebiegu wszystkich zespołów, również u pacjentów z nietypowymi zespołami CAPS. Ustąpienie objawów klinicznych wiązało się również z poprawą jakości życia. Anakinra jest skuteczna i bezpieczna nie tylko w populacji dorosłych chorych i młodzieży, ale również w grupie dzieci, w której często wyższe dawki leku są wymagane do osiągnięcia prawidłowej kontroli choroby, ze względu na przyspieszony metabolizm leków w populacji pediatrycznej. Poprawa słuchu u pacjentów z głuchotą/niedosłuchem przed rozpoczęciem leczenia obserwowana jest głównie u młodszych chorych (dzieci) z zespołem CINCA/NOMID i MWS oraz czasem u dorosłych pacjentów z łagodniej przebiegającym zespołem MWS.
- XII. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazują na dobrą tolerancję analizowanego leku. Podczas terapii anakinrą najczęściej raportowane są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, z których 95% ma charakter łagodny do umiarkowanego i bardzo rzadko powodują przerwanie leczenia. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Podczas leczenia anakinrą bardzo często raportowano również bóle głowy. W trakcie leczenia może również wystąpić neutropenia i ciężkie infekcje.
- XIII. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie anakinry w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny prowadzi do ustąpienia większości objawów klinicznych choroby (wysypka, ból głowy, ból stawów, gorączka) oraz spadku poziomu białek ostrej fazy. Podkreślono występującą u niektórych pacjentów konieczność dostosowania dawki leku do osiągnięcia całkowitej remisji oraz brak całkowitej kontroli objawów związanych z ośrodkowym układem nerwowym oraz poprawy w zakresie dysplazji kości. Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny, najczęściej występują reakcje w miejscu wkłucia.
- XIV. **Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie anakinry i kanakinumabu w terapii pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) cechuje się wysoką i porównywalną skutecznością przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że objawy okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), szczególnie tych o ciężkim przebiegu często występują już po narodzeniu, a diagnoza choroby stawiana jest w pierwszych miesiącach życia. Anakinra jest jedynym lekiem o udowodnionej efektywności klinicznej w populacji najbardziej potrzebujących chorych z CAPS (dzieci do 2. roku życia). Szybkie wprowadzenie skutecznej terapii anakinrą przynosi bardzo dobre efekty kliniczne w populacji szczególnie najmłodszych pacjentów, zapobiegając występowaniu uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu tej ciężkiej choroby (szczególnie w grupie chorych z najpoważniejszym zespołem CINCA/NOMID).**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w porównaniu do wybranych komparatorów: kanakinumabu, najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz placebo 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 [249].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [355], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [356] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [357],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania randomizowane (o wysokiej wiarygodności) i nierandomizowane (o średniej wiarygodności) oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa anakinry oraz kanakinumabu w analizowanym wskazaniu oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) i skali *NOS* (badania obserwacyjne/kohortowe z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 4 badania dotyczące bezpośredniego porównania stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji (badania o średniej i niskiej wiarygodności): [1]-[4]; [5]; [6]; [7]-[11],
- 13 badań o średniej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry [badanie kohortowe z grupą kontrolną, badania opisowe (serie przypadków)]: [12]-[14], [15]-[25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34]-[38], [39], [40],
- 120 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry: 1 badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane jedynie w postaci abstraktu [119], 36 opisów serii przypadków poniżej 5 pacjentów: [79]-[94], [120]-[138], [163]-[164], [170]-[175]; 83 opisy pojedynczych przypadków: [95]-[118], [139]-[162], [165]-[169], [176]-[211],
- 1. randomizowane badanie kliniczne o wysokiej wiarygodności dotyczące porównania kanakinumabu z placebo [41]-[49],
- 6 badań o średniej wiarygodności (opisy serii przypadków) dotyczących zastosowania kanakinumabu: [50]-[63], [64]-[66], [67]-[70], [71], [72]-[75], [76]-[78],

- 11 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania kanakinumabu (badania obserwacyjne i opisowe przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych): badania opisowe: [212]-[242], badanie obserwacyjne [243],
- 8 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [249], [250], [251], [252], [253], [254], [255], [256],
- 2 opracowania (badania) wtórne – meta-analiza [257] oraz przegląd systematyczny [258]-[259].

Wyniki:

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań o wysokiej wiarygodności pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) z wybranymi komparatorami: kanakinumabem, najlepszą dostępną opieką wspomagającą – ang. *Best Supportive Care*; BSC lub placebo, w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano by efektywność kliniczną anakinry w analizowanym wskazaniu. Większość odszukanych badań dotyczących oceny efektywności klinicznej anakinry dotyczyła porównania stanu klinicznego pacjentów przed zastosowaniem terapii anakinrą oraz po leczeniu z jej udziałem. Odszukano 4 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji [1]-[4], [5], [6], [7]-[11], jednak wiarygodność wyników powyższego porównania oceniono jako średnią lub niską, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny istotności statystycznej pomiędzy grupami, metodykę badań oraz niewielką liczbę analizowanych punktów końcowych i małe liczebności populacji uwzględnionych w badaniach. W związku z powyższym, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej wszystkich odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących anakinry i kanakinumabu, a następnie zestawienie wyników (bez ilościowych wskaźników różnic) skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry i kanakinumabu w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny CAPS.

Efektywność kliniczna anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji, badania: Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6], Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11]. Wyniki badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] oceniono nisko ze względu na brak podania ogólnej liczebności grup poddanych terapii anakinrą i kanakinumabem oraz dawkowania leków, okresu leczenia i obserwacji i ocenę wyłącznie słuchu pacjentów. Wiarygodność pozostałych badań oceniono jako średnią. W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4] mediana okresu leczenia wynosiła 12 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy) dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy (zakres: 6-15 miesięcy) dla terapii kanakinumabem, w badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] 42 miesiące (zakres: 12-60 miesięcy) dla leczenia anakinrą, kanakinumab stosowano przez 12 miesięcy. W badaniach Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5] i Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] nie podano informacji dotyczących okresu leczenia i obserwacji. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinry (1-8 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego) w badaniach [1]-[4], [5] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Kineret® [249]. W badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] jeden pacjent leczony był dawką niższą od zalecanej (0,66 mg/kg). W badaniach [1]-[4], [5] kanakinumab stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Ilaris® [353], jednak pacjenci, którzy nie uzyskali remisji choroby w 8 dni od podania leku, otrzymywali kanakinumab w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie, co nie jest rekomendowane. Dawki kanakinumabu przyjmowane przez pacjentów w badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] były zgodne z ChPL Ilaris® [353], jednak częstotliwość podań (co 4 do 10 tygodni) odbiegała od rekomendowanej (co 8 tygodni). W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] nie podano dawki i sposobu podania anakinry.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Istotną statystycznie odpowiedź kliniczną (zmniejszenie oceny nasilenia objawów choroby) oraz laboratoryjną (spadek poziomu reaktantów ostrej fazy) obserwowano zarówno w trakcie leczenia anakinrą jak i kanakinumabem. W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy dla leczenia kanakinumabem u odpowiednio 75% oraz 93% pacjentów utrzymywała się remisja choroby. Różnice w charakterystyce początkowej pacjentów leczonych anakinrą i kanakinumabem (m.in. w ocenie nasilenia aktywności choroby na początku badania) uniemożliwiły przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej pomiędzy grupami [1]. Podobnie, wysoką skuteczność obydwu analizowanych leków w terapii pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa wykazano w dwóch kolejnych badaniach [5], [7]-[11]. Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u 50% i 62% chorych z CAPS leczonych odpowiednio anakinrą (mediana okresu leczenia 42 miesiące) i kanakinumabem przez 12 miesięcy. U pozostałych chorych raportowano częściową odpowiedź na leczenie (tylko 1 pacjent nie odpowiedział na terapię kanakinumabem) [7]-[11]. Zastosowanie zarówno anakinry jak i kanakinumabu prowadziło do stabilizacji utraty słuchu u większości leczonych pacjentów, poprawę słuchu obserwowano u porównywalnej liczby chorych poddanych terapii anakinrą i kanakinumabem [5], [6]. Porównanie pomiędzy zastosowaniem anakinry i kanakinumabu w zakresie jakości życia nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wpływem obydwu analizowanych leków na funkcjonowanie fizyczne pacjentów [7].

Z uwagi na odmienny sposób raportowania wyników nie istniała możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników powyższych badań.

Profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był akceptowalny, przedstawione dane nie pozwalają jednak na przeprowadzenie porównania pomiędzy stosowaniem anakinry i kanakinumabu u pacjentów z CAPS w zakresie tolerancji leczenia.

Efektywność kliniczna anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skórno-stawowym (ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome; CINCA)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z zespołem CINCA/NOMID: badanie o akronimie 03-AR-0298, którego krótkoterminowe wyniki raportowane były w badaniu Goldbach-Mansky i wsp. 2006 [1]-[14], natomiast wyniki oceny długoterminowej przedstawiono w badaniu Sibley i wsp. 2012 [15]-[25] oraz retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków) - Neven i wsp. 2010 [26]. Mediana okresu leczenia i obserwacji wynosiła odpowiednio: 6 miesięcy [1], 4,9 roku [24]. Okres leczenia i obserwacji dla wyników podanych w referencjach [15] (badanie Sibley i wsp. 2012) oraz [26] (badanie Neven i wsp. 2010) wynosił odpowiednio: 36-60 miesięcy oraz 26-42 miesięcy. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (1-5 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego) w badaniach [1]-[25] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249]. W badaniu Neven i wsp. 2010 [26] jeden z pacjentów pediatrycznych otrzymywał lek w dawce wyższej od dopuszczalnej (dawka maksymalna wynosi 8 mg/kg masy ciała/dobę, chory leczony był dawką 10 mg/kg masy ciała/dobę), pozostali pacjenci otrzymywali lek zgodnie z zaleceniami ChPL Kineret® [249].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie anakinry u pacjentów z CINCA/NOMID prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania:**

- redukcji oceny aktywności choroby przeprowadzanej przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. *Daily Diary*) obejmującej następujące objawy choroby: gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów i wymioty,
- spadku poziomu wskaźnika opadania erytrocytów (ESR) inaczej odczynu Biernackiego – OB,
- spadku poziomu białka C-reaktywnego (CRP),
- spadku poziomu surowiczego amyloidu A (SAA),
- poprawy oceny stanu zdrowia/jakości życia (przeprowadzanej w oparciu o kwestionariusz CHAQ),
- poprawy oceny stanu zdrowia pacjenta dokonywanej przez lekarza i rodziców,

- redukcji nasilenia bólu ocenianego w wizualnej skali analogowej,
- spadku liczby białych krwinek,
- spadku całkowitej liczby neutrofilii,
- wzrostu poziomu hemoglobiny,
- spadku liczby płytek krwi,
- wzrostu masy ciała, **zarówno po 3 jak i 6 miesiącach terapii** [1].

Po 3 miesiącach terapii anakinrą raportowano również **istotny statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania** spadek ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz liczby neutrofilii w płynie mózgowo-rdzeniowym, powyższych parametrów nie oceniano po 6 miesiącach terapii [1].

Po 6 miesiącach terapii anakinrą u 6 (33%) i 9 (50%) chorych wykazano odpowiednio poprawę i stabilizację słuchu w stosunku do wartości z początku badania. Spośród 17 chorych z wzmocnieniem kontrastowym ślimakowym wykazanym w badaniu MRI, u 13 objaw ten uległ zmniejszeniu lub zanikowi, u 1 chorego wykazano nasilenie, a u 3 pacjentów brak zmian po 3 miesiącach terapii. W tym samym okresie leczenia nastąpiła poprawa w zakresie parametru jakim było wzmocnienie kontrastowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych wykazane w badaniu MRI u wszystkich 8 pacjentów, u których raportowano ten punkt końcowy na początku badania. Obserwowane zmiany zostały potwierdzone również w obrazowaniu rezonansem magnetycznym [1]. Ocena stanu wzroku pacjentów nie wykazywała zmian podczas leczenia anakinrą. Po 3 miesiącach leczenia, zaplanowane przerwanie terapii anakinrą u 11 pacjentów doprowadziło do nawrotu choroby u 10 z nich. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 5 dni (zakres: 2,5-7). Odpowiedź na wznowienie leczenia anakinrą była natychmiastowa i utrzymywała się w okresie 6-miesięcznej obserwacji. Nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów z mutacją w genie *CIAS1* oraz u chorych bez tej mutacji [1], [20].

W długim okresie leczenia i obserwacji raportowano utrzymującą się kliniczną i laboratoryjną odpowiedź na leczenie anakinrą, świadczącą o ustąpieniu systemowego zapalenia [15].

Długotrwałe (36 miesięcy) **leczenie anakinrą u pacjentów z CINCA/NOMID prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania:**

- poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia pacjenta dokonywanej przez rodziców i lekarza,
- redukcji wskaźnika nasilenia objawów raportowanych przez pacjenta,
- redukcji oceny nasilenia bólu dokonywanej przez rodziców,
- poprawy oceny stanu zdrowia/jakości życia (przeprowadzanej w oparciu o kwestionariusz CHAQ),
- spadku poziomu wskaźnika opadania erytrocytów (ESR) inaczej odczynu Biernackiego – OB,
- spadku poziomu białka C-reaktywnego (CRP),
- spadku poziomu surowiczego amyloidu A (SAA); powyższe wyniki potwierdzono również w dłuższym okresie leczenia i obserwacji (60 miesięcy) [15], [24].

Po 36 i 60 miesiącach **terapii anakinrą pacjentów z CINCA/NOMID wykazano również istotne statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania:**

- przyspieszenie wzrostu u chorych z początkowym wynikiem tego parametru poniżej 3 centyla,
- przyrost masy ciała u chorych z początkowym wynikiem tego parametru poniżej 3 centyla,
- poprawę wskaźników aktywnego zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego w momencie przeprowadzania punkcji),
- zmniejszenie odsetka pacjentów z: wzmocnieniem kontrastowym ślimakowym oraz wzmocnieniem kontrastowym w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych, tarczą zastoinową, zapaleniem przedniej błony naczyniowej oka [15].

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Po 36 miesiącach terapii anakinrą raportowano poprawę słuchu w 30% uszu badanych chorych, progresja utraty słuchu została wstrzymana u większości pacjentów. W uszach pacjentów, u których obserwowano pogorszenie po 36 miesiącach leczenia (9 z 44 uszu), utrata słuchu była obecna już w momencie włączenia do badania [15], [17]. Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie zapalenia spojówek i tarczy zastoinowej w badaniu oka po 36 miesiącach terapii, która utrzymywała się w okresie 60 miesięcy. Ostrość widzenia i widzenie obwodowe uległo poprawie lub stabilizacji u większości pacjentów w okresie 5 lat leczenia anakinrą [15], [17]. Pomimo zastosowanego leczenia anakinrą, zmiany kostne uległy dalszemu pogorszeniu [15].

W badaniu Neven i wsp. 2010 [26], całkowite ustąpienie objawów klinicznych choroby (wysypka, gorączka, ból stawów i mięśni) w okresie 24 godzin od podania leku oraz spadek poziomu markerów stanu zapalnego (CRP, ESR, SAA i neutrofile) w okresie 1. miesiąca od podania leku raportowano u 8 z 10 pacjentów, u 2 pozostałych (niemowlęta) powyższe wyniki osiągnięto po dostosowaniu dawki leku. Powyższe efekty utrzymywały się w długim okresie leczenia i obserwacji (mediana 30-34 miesięcy), u jednego chorego nastąpił nawrót choroby wymagający zwiększenia dawki leku. W wyniku zastosowania anakinry obserwowano poprawę w zakresie objawu jakim był ból głowy oraz poprawę lub stabilizację w zakresie takich objawów choroby jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowych, tarcza zastoinowa, ocena słuchu. Obserwowano poprawę (zmniejszenie białkomoczu) u jednego z 2 pacjentów z rozpoznaną amyloidozą na początku badania [26].

W zakresie profilu bezpieczeństwa, podanie anakinry wiązało się z wystąpieniem:

- reakcji w miejscu wkłucia u 44% pacjentów, która ustąpiła samoistnie u wszystkich chorych w przeciągu 6 tygodni,
- infekcji górnych dróg oddechowych,
- infekcji dróg moczowych,
- biegunki [1].

U żadnego z pacjentów nie wystąpiła konieczność przerwania leczenia anakinrą [1].

Podczas okresu leczenia wynoszącego 148,1 pacjentolat nie obserwowano działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku, jednak często występowały wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego i infekcje dróg moczowych. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy zastosowaniem wyższej dawki leku >2,5 mg/kg masy ciała/dobę a częstszym występowaniem działań niepożądanych. Żaden z pacjentów nie zaprzestał terapii anakinrą nawet podczas infekcji. Obserwowano wystąpienie 6 ciężkich działań niepożądanych, prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem: 2 przypadki zakażenia ran oraz po jednym przypadku: zespołu aktywacji makrofagów, pourazowego roposteku, zawrotów głowy i zapalenia żołądka i jelit [15]. W okresie leczenia do 5 lat nie raportowano zgonów lub rezygnacji z terapii anakinrą z powodu działań niepożądanych. Najczęściej raportowane w tym okresie działania niepożądane charakterystyczne były dla typowych objawów CAPS (ból głowy, ból stawów, gorączka, wysypka), dodatkowo występowały infekcje. Stopień nasilenia 86% raportowanych działań niepożądanych określony został jako łagodny, częstość ich występowania była największa podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia. Wskaźnik występowania działań niepożądanych wyniósł 7,7/pacjentorok. Nie raportowano wpływu takich czynników jak: dawka leku (1-3,5 mg/kg masy ciała/na dobę vs $\geq 3,5$ mg/kg masy ciała/na dobę), płeć lub mutacja w genie *CIAS* na częstotliwość występowania działań niepożądanych [16].

W badaniu Neven i wsp. 2010 [26] jedynymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas długoterminowej terapii anakinrą były łagodne reakcje w miejscu wkłucia, które stopniowo ulegały osłabieniu u chorych. Nie wykazano poważnych infekcji w tym czasie [26].

Efektywność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. Muckle-Wells Syndrome; MWS)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z zespołem MWS: Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27], w którym mediana okresu leczenia anakinrą wynosiła 11 miesięcy [27]. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (dawka 1-2

mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę u pacjentów ważących ≥40 kg, zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała/dobę u dzieci z przewlekłą chorobą) w badaniu [27] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie anakinry u pacjentów z MWS prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania:**

- redukcji oceny nasilenia objawów choroby w skali DAS (ang. *Disease Activity Score*, wskaźnik aktywności choroby),
- redukcji całkowitej oceny aktywności choroby dokonywanej przez pacjenta i lekarza,
- poprawy ogólnej oceny nastroju dokonywanej przez pacjenta,
- redukcji następujących objawów choroby (gorączki, bólu głowy, objawów związanych z okiem ogółem, zapalenia spojówek, owrzodzenia jamy ustnej, objawów mięśniowo-szkieletowych ogółem, bólu i zapalenia stawów, bólu mięśni, objawów skórnych ogółem, wysypki rumieniowatej),
- spadku liczby leukocytów i neutrofilii,
- spadku poziomu wskaźnika opadania erytrocytów (ESR) inaczej odczynu Biernackiego – OB, zarówno po 2 tygodniach jak i w okresie dla którego mediana wynosiła 11 miesięcy,
- spadku poziomu białka C-reaktywnego (CRP),
- spadku poziomu surowiczego amyloidu A (SAA), w okresie dla którego mediana wynosiła 11 miesięcy ale nie po 2 tygodniach) [27].

Amyloidoza obecna na początku badania u dwóch chorych, ustąpiła u jednego, u drugiego pacjenta obserwowano poprawę [27].

Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa był korzystny, w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 11 miesięcy, raportowano występowanie reakcji w miejscu wkłucia o łagodnym nasileniu, łagodnych infekcji, przyrostu masy ciała o ≥5 kg definiowanego jako działanie niepożądane. Podczas leczenia nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

Efektywność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z zespołem FCAS: Hoffman i wsp. 2004 [28] (w którym grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy) oraz Ross i wsp. 2008 [29]. Pacjenci w badaniu Hoffman i wsp. 2004 przyjmowali anakinrę w dawce 100 mg na 24 i 1. godzinę przed ekspozycją na zimno [28], w badaniu Ross i wsp. 2008 chorzy przyjmowali lek przez 4 tygodnie, dodatkowo 5 chorych kontynuowało leczenie przez kolejnych 16 miesięcy [29]. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego) w badaniach [28], [29] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249].

W badaniu Hoffman i wsp. 2004 wykazano brak objawów klinicznych choroby (gorączka, wysypka, ból stawów, obrzęk dłoni, zapalenie spojówek) po ekspozycji na zimno tylko u pacjentów, którzy przyjęli wcześniej anakinrę. Brak zastosowania u pacjentów leku przed ekspozycją na zimno prowadził do wystąpienia powyższych objawów oraz dodatkowo do wzrostu liczby białych krwinek i interleukiny 6 [28]. W badaniu Ross i wsp. 2008 u pacjentów z zespołem FCAS w fazie leczenia anakinrą ustępowały objawy kliniczne choroby, w tym objawy pojawiające się po ekspozycji na zimno, następował istotny statystycznie ($p < 0,05$) spadek poziomu CRP i dermatologicznego wskaźnika jakości życia, DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) wskazujący na poprawę jakości życia chorych z zaburzeniami skórnymi. Przerwanie terapii prowadziło do całkowitego nawrotu choroby w okresie 36 godzin od zaprzestania stosowania anakinry. Ogólna ocena leczenia dokonywana przez pacjentów była

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



bardzo korzystna, 100% chorych odpowiedziało, że zastosowanie anakinry było całkowicie skuteczne [29]. Z uwagi na bardzo dobre efekty kliniczne terapii wszyscy chorzy wykazali chęć kontynuowania leczenia anakinrą po zakończeniu badania. W okresie dodatkowych 16 miesięcy leczenia wszyscy pacjenci nadal bardzo korzystnie oceniali efektywność anakinry [29].

Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) był korzystny, w okresie leczenia wyoszącym 16 miesięcy, raportowano występowanie reakcji w miejscu wkłucia które wystąpiły u 50% chorych podczas 4-tygodniowego leczenia. Nasilenie tych reakcji zmniejszało się podczas kolejnych podań leku i ustąpiło u wszystkich pacjentów [29].

Efektywność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) ogółem

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 7 badań o średniej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny ogółem: Lepore i wsp. 2010 [30], Gattorno i wsp. 2007 [31], Caroli i wsp. 2007 [32], Leslie i wsp. 2006 [33], Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34]-[37], Houx i wsp. 2015 [39], Chang i wsp. 2014 [40], w których analizowano chorych bez względu na rodzaj fenotypu CAPS. W powyższych badaniach potwierdzono, że anakinra prowadzi do szybkiego ustąpienia objawów klinicznych i laboratoryjnych choroby oraz normalizacji parametrów serologicznych, a uzyskane efekty kliniczne są trwałe (mediana okresu obserwacji do 37,5 miesiąca). Wykazano również poprawę jakości życia chorych. U pacjentów nieleczonych obserwowano progresję choroby (nawracające epizody bólu/zapalenia stawów i bólu głowy, pogorszenie słuchu, tarczyca zastoinowa, przewlekłe podniesienie reaktantów ostrej fazy) [30]. Obserwowano również poprawę funkcji nerek u pacjentów z amyloidozą wskutek zastosowania anakinry. Objawy zespołu nerczycowego ustąpiły u 3 z 4 pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania charakteryzowali się amyloidozą, natomiast u czwartego chorego po przeszczepie nerek obserwowano prawidłową ich pracę podczas leczenia anakinrą oraz zmniejszenie złogów amyloidu w śledzionie [33]. Leczenie anakinrą było też skuteczne i bezpieczne dla pacjentek w ciąży oraz ich dzieci [40]. Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym raportowanym w badaniach dotyczących poszczególnych fenotypów CAPS.

Uwzględniając różnice we włączonej do badań dotyczących stosowania anakinry populacji (fenotyp pacjentów z zespołem CINCA/NOMID, MWS i FCAS), stopień nasilenia objawów oraz przede wszystkim różnice w zakresie analizowanych punktów końcowych i sposób raportowania wyników (jako odsetek pacjentów, różnica względem wartości początkowej, wartość mediany, wartość średniej, wyniki podane jedynie w formie graficznej lub opisowej - wynik raportowany jako poprawa lub jej brak), zdecydowano o braku możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników powyższych badań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.

Efektywność kliniczna kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1. randomizowane (RCT) badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem – badanie Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49], dotyczące oceny efektywności klinicznej kanakinumabu w porównaniu do placebo oraz 6 badań o średniej wiarygodności (opisy serii przypadków) dotyczących zastosowania kanakinumabu w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS): Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[66], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67], Russo i wsp. 2014 [71], Sibley i wsp. 2015 [72]-[75], Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78]. W badaniu RCT okres leczenia i obserwacji wynosił 48 tygodni, a zastosowana dawka i sposób podania leku kanakinumab jest zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Ilaris® [353]. W badaniach opisowych okres leczenia i obserwacji wynosił od 24 tygodni do około 24 miesięcy. Podstawowy schemat leczenia w powyższych badaniach był zgodny z zaleceniami zawartymi w ChPL Ilaris®. W badaniu Kuemmerle-Deschner

i wsp. 2011 (2) [64]-[65] pacjenci, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie w 7 dni po podaniu podskórnym otrzymywali dodatkową dawkę kanakinumabu (5 lub 10 mg/kg) podawaną dożylnie, co jest niezgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Ilaris®. U dwóch pacjentów włączonych do badania Russo i wsp. 2014 zastosowano dawkę wyższą od zalecanej – odpowiednio 8,3 i 8,7 mg/kg [71]. W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63] dwóch pacjentów przyjęło dawkę kanakinumabu 10 mg/kg podaną dożylnie, zgodnie z decyzją badacza [50].

Wyniki badania randomizowanego

Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, że u pacjentów, u których wykazano odpowiedź na pojedynczą dawkę kanakinumabu, dalsze jego stosowanie prowadzi do utrzymania odpowiedzi na leczenie u wszystkich (100%) chorych w czasie kolejnych 24 tygodni czasu trwania badania. Brak lub minimalne nasilenie objawów choroby raportowane było u 100% i 66,7% chorych leczonych kanakinumabem, w ocenie odpowiednio badaczy i pacjentów, a początkowo podniesiony poziom surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP) osiągnął wartości prawidłowe (<10 mg/l) po rozpoczęciu terapii kanakinumabem [41], [42]. Uwzględniając wyniki uzyskane przez pacjentów na koniec randomizowanej fazy badania (faza II) wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) przewagę kanakinumabu nad placebo w odniesieniu do: redukcji poziomu CRP i SAA oraz odsetka pacjentów raportujących nawrót choroby. Istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy odsetek pacjentów i badaczy raportował brak objawów choroby CAPS oraz wysypki w wyniku stosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo [41]. Po podaniu pierwszej dawki kanakinumabu obserwowano istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę jakości życia chorych ocenianą na podstawie kwestionariuszy FACIT-F (ocena uczucia zmęczenia), HAQ – DI (ocena zdolności pacjenta do wykonywania codziennych czynności) i komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36. Uzyskana poprawa była trwała (podobne wyniki raportowano pod koniec badania, po 48-tygodniowym okresie leczenia), jakość życia pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem była zbliżona do przeciętnej jakości życia raportowanej w populacji zdrowych osób [42], [45]. Terapia kanakinumabem w okresie 48 tygodni badania charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Raportowano wystąpienie 2 ciężkich działań niepożądanych, jeden pacjent przerwał leczenie z powodu występujących działań niepożądanych (ogólna liczebność grupy wynosiła 35 chorych). Większość pacjentów nie raportowała reakcji w miejscu podania. Przeprowadzone porównanie wykazało, że jedynym działaniem niepożądanym występującym istotnie statystycznie ($p<0,05$) częściej w grupie leczonej kanakinumabem w porównaniu z placebo było podejrzenie infekcji.

Wyniki badań opisowych

Spośród 109 pacjentów z CAPS wcześniej nieleczonych kanakinumabem, 85 (78%) uzyskało całkowitą odpowiedź (definiowaną jako brak lub minimalne objawy kliniczne i normalizacja poziomu surowiczego amyloidu A -SAA i białka C-reaktywnego –CRP) po podaniu pierwszej dawki kanakinumabu. U pozostałych 23 chorych raportowano częściową poprawę w zakresie normalizacji poziomu reaktantów ostrej fazy lub nasilenia objawów choroby. Spośród 141 analizowanych chorych, nawrót choroby raportowano u 14 (10%) pacjentów, podczas gdy 127 (90%) chorych było wolnych od nawrotu choroby w okresie obserwacji do 2 lat. W momencie rozpoczęcia badania, u 56% chorych nasilenie objawów choroby oceniano jako łagodne do poważnego, w 8. tygodniu od rozpoczęcia leczenia u 79% chorych raportowano minimalne nasilenie objawów choroby lub ich brak oraz prawie całkowite ustąpienie wysypki (wysypka u 95% chorych była minimalna lub nie występowała) [50]. Stosowanie kanakinumabu prowadziło również do poprawy oceny jakości życia pacjentów z CAPS do wartości obserwowanych w populacji zdrowych osób [62], [7], [71]. W populacji pediatrycznej całkowitą odpowiedź na leczenie już po podaniu pierwszej dawki leku uzyskano u 100% chorych [64], u pacjentów japońskich u 94,7% chorych (konieczność zwiększenia dawki leku wystąpiła u 68% chorych) [76]. U wszystkich pacjentów z zespołem CINCA/NOMID analizowanych w badaniu Sibley i wsp. 2015 [72]-[75] konieczne było zastosowanie maksymalnych dozwolonych dawek kanakinumabu w celu uzyskania prawidłowej kontroli choroby. W wyniku 6-miesięcznej terapii kanakinumabem uzyskano remisję stanu zapalnego u 4 (66,7%) chorych, nie wykazano jednak remisji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (głównie z powodu leukocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym) [72]. W badaniu dotyczącym stosowania kanakinumabu w ramach praktyki klinicznej całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u 72% pacjentów z CAPS, w tym u znacząco niższego (14%) odsetka pacjentów z poważnym (MWS/CINCA/NOMID) niż

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



umiarkowanym (FCAS/MWS) - 79% fenotypem CAPS. Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano tylko u 53% pacjentów leczonych standardową dawką kanakinumabu. Dostosowanie dawki leku było częściej wymagane u dzieci (56%) niż dorosłych (22%). Efektywność praktyczna kanakinumabu (w ramach praktyki klinicznej) była niższa niż w kontrolowanej próbie klinicznej, co wskazuje na konieczność indywidualnego dostosowania dawki kanakinumabu w celu osiągnięcia maksymalnej skuteczności analizowanej terapii [67]. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu był akceptowalny, głównymi raportowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje o łagodnym do umiarkowanego nasileniu, raportowano jednak również nieliczne przypadki ciężkich działań niepożądanych. Działania niepożądane występujące w miejscu podania zdarzały się rzadko [50], [64], [72], [76], [67], [71].

Przeprowadzenie meta-analizy wyników badań opisowych oceniających efektywność kanakinumabu nie było możliwe ze względu na dużą ich heterogeniczność dotyczącą: włączonej populacji (chorzy z różnym nasileniem objawów), definicji punktów końcowych, sposobu raportowania wyników (mediana, zakres, odsetek pacjentów, brak podania wartości SD).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i pośredniego porównania anakinry z wybranym aktywnym komparatorem - kanakinumabem, zdecydowano o przeprowadzeniu zestawienia wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic. Wyniki zestawienia przedstawiono w tekście głównym analizy klinicznej.

Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry:

Wyniki uzyskane w badaniach o niższej wiarygodności będących opisami serii przypadków potwierdzają wysoką skuteczność anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Zastosowanie leku prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych choroby (wysypki, gorączki, bólu stawów, zapalenia spojówek) oraz normalizacji parametrów laboratoryjnych (poziom białka C-reaktywnego, wskaźnika opadania erytrocytów, poziomu surowiczego amyloidu A) i serologicznych (poziom hemoglobiny, białych krwinek i płytek krwi), zarówno u pacjentów z zespołem MWS jak i CINCA/NOMID. Przerwanie leczenia wiązało się z szybkim nawrotem choroby, ustępującym po wznowieniu terapii anakinrą [79]-[87]. Profil bezpieczeństwa był korzystny, występowały jedynie reakcje w miejscu wkłucia [79]-[87]. W jednym z badań obserwowano również zwiększenie liczby plemników u pacjenta z zaburzeniami płodności w przebiegu zespołu Muckle-Wellsa w wyniku zastosowania anakinry [87].

Wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa anakinry w terapii pacjentów z CAPS. Lek powoduje skuteczną i długotrwałą (okres leczenia i obserwacji w badaniach wynosił od kilku miesięcy do co najmniej 5 lat) redukcję objawów klinicznych choroby oraz spadek markerów ostrej fazy i normalizację parametrów serologicznych w przebiegu wszystkich zespołów, również u pacjentów z nietypowymi zespołami CAPS [157], [123], [94], [93], [140], [155]. Ustąpienie objawów klinicznych wiązało się również z poprawą jakości życia [119]. Anakinra jest skuteczna i bezpieczna nie tylko w populacji dorosłych chorych i młodzieży, ale również w grupie dzieci, w której często wyższe dawki leku są wymagane do osiągnięcia prawidłowej kontroli choroby [195], ze względu na przyspieszony metabolizm leków w populacji pediatrycznej.

Poprawa słuchu u pacjentów z jego osłabieniem przed rozpoczęciem leczenia obserwowana jest głównie u młodszych chorych (dzieci) z zespołem CINCA/NOMID i MWS [114], [115] oraz czasem u dorosłych pacjentów z łagodniej przebiegającym zespołem MWS [111], [100]. U chorych w wieku 20-30 lat z chorobą o poważnym przebiegu (zespół CINCA/NOMID) anakinra prowadzi do stabilizacji słuchu, nie obserwuje się jednak zazwyczaj odwrócenia patologicznych zmian w obrębie tego narządu zmysłu [192], [166], [110]. W populacji z MWS zdarzają się przypadki poprawy w zakresie ostrości widzenia i zakresu pola widzenia w wyniku stosowania anakinry [101].

Autorzy licznych badań podkreślają konieczność wczesnego wprowadzenia leczenia pacjentów z CAPS, które przynosi bardzo dobre efekty kliniczne szczególnie w populacji najmłodszych pacjentów, zapobiegając występowaniu uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu tej ciężkiej choroby (szczególnie w przebiegu zespołu CINCA/NOMID). Wczesne rozpoczęcie leczenia anakinrą może przyczynić się np. do uniknięcia deformacji kości wywołanych chorobą [179].

W analizowanych badaniach potwierdzono też brak wpływu anakinry na zmiany kostne w przebiegu CAPS (nie obserwowano zahamowania zwapnień kości udowej u dziecka w ciągu 6 lat obserwacji) [203].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa anakinry:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają dobrą tolerancję analizowanego leku. Podczas terapii anakinrą najczęściej raportowane są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, z których 95% ma charakter łagodny do umiarkowanego i bardzo rzadko są przyczyną przerwania leczenia. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Podczas leczenia anakinrą bardzo często raportowano również bóle głowy. W trakcie leczenia może również wystąpić neutropenia i ciężkie infekcje. Neutropenia występuje u około 2,5% leczonych pacjentów, w większości przypadków ma charakter łagodny i odwracalny nawet podczas długotrwałego stosowania leku. Nie obserwowano ciężkich zakażeń związanych z neutropenią, jednak ciężkie zakażenia podczas leczenia anakinrą mogą wystąpić i w populacji pacjentów z CAPS obejmowały one zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit. Zdecydowana większość pacjentów kontynuowała leczenia anakinrą podczas infekcji [249], [251].

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie anakinry w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny prowadzi do ustąpienia większości objawów klinicznych choroby (wysypka, ból głowy, ból stawów, gorączka) oraz spadku poziomu białek ostrej fazy [257]. Dane pochodzące z ang. *Eurofever Registry* (bazy dotyczącej pacjentów z chorobami autozapalnymi) wskazują na całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie anakinrą u 64% pacjentów z CAPS, u pozostałych 34% chorych raportowano częściową odpowiedź na leczenie. Dodatkowo, wyniki przeglądu literatury medycznej wskazują na całkowitą remisję objawów CAPS u 79% chorych leczonych anakinrą oraz na poprawę słuchu u niektórych młodych pacjentów leczonych anakinrą. Podkreślono występującą u niektórych pacjentów konieczność dostosowania dawki leku do osiągnięcia całkowitej remisji oraz brak całkowitej kontroli objawów związanych z ośrodkowym układem nerwowym oraz poprawy w zakresie dysplazji kości. Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny, najczęściej występują reakcje w miejscu wkłucia [258].

Wnioski z Analizy Klinicznej:

Podsumowując, zarówno anakinra jak i kanakinumab charakteryzują się wysoką i porównywalną skutecznością leczenia pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii. Uwzględniając fakt, iż wyniki dotyczące stosowania anakinry oparte są na badaniu przeprowadzonym w grupie pacjentów obejmujących również niemowlęta od 8. miesiąca życia, anakinra jest jedynym skutecznym i bezpiecznym lekiem zarejestrowanym i wskazanym w leczeniu pacjentów z CAPS poniżej 2. roku życia. Należy tu również podkreślić, że jak najwcześniejsze wprowadzenie terapii anty-IL-1 w populacji pacjentów z CAPS, jeszcze przed wystąpieniem uszkodzeń wielonarządowych prowadzi do uzyskania korzystnych efektów klinicznych oraz zapewnia dobry stan zdrowia chorych w przyszłości. Z uwagi na fakt, że objawy okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), szczególnie tych o ciężkim przebiegu często występują już po narodzeniu, a diagnoza choroby stawiana jest w pierwszych miesiącach życia, anakinra jest jedynym efektywnym lekiem wskazanym w populacji najbardziej potrzebujących chorych z CAPS (dzieci do 2. roku życia). Szybkie wprowadzenie skutecznej terapii anakinrą jest niezbędne w rzadkiej i charakteryzującej się poważnymi komplikacjami chorobie jaką są okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS).

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w porównaniu do wybranych komparatorów: kanakinumabu i najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz placebo 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 [249].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 roku [355], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [356] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [357].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej technologii wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), technologia wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [355] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy, opracowania HTA czy analizy zbiorcze dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (Ł.K., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną technologię oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 15.03.-23.03.2016 roku, aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 26.08.2016. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej technologii wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne

badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (Ł.K., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 15.03.-23.03.2016 roku, aktualizację

wyszukiwania przeprowadzono w dniu 26.08.2016. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *Population*): 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 z zarejestrowanym wskazaniem [249]),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *Intervention*) – stanowi podanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra), 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 [249],
- (C) komparatory/technologie opcjonalne (ang. *Comparison*) – stanowi zastosowanie kanakinumabu, najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz 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 [353],
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *Outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (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), odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, brak odpowiedzi na leczenie), nawrót 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),

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *Study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne czy opisy przypadków).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili 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),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) względem wybranych komparatorów w dawkach zgodnych z zalecanymi w ChPL Kineret® [249] i Ilaris® [353], a w przypadku braku porównania bezpośredniego badania przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego lub zestawienia danych dla analizowanych schematów terapeutycznych,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*World Health Organization*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *Efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *Effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (Ł.K., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne i opisowe).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [355].

W przypadku odnalezienia pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,

- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Badania przeprowadzone bez randomizacji opisano za pomocą skali NOS służącej do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych rekomendowanej przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanej przez wytyczne AOTMiT [355]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [362], [363], [364]. Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*Compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (Ł.K., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *Superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *Non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności

(95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [359].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) w przypadku porównania pośredniego/ meta-analizy wyników lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań, z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. Badania oceniano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki.

2.9.3. ZESTAWIENIE DANYCH

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – anakinry z wybranymi komparatorami: zastosowaniem kanakinumabu, najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz placebo w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [357]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (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), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatorów oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących technologii wnioskowanej i alternatywnych sposobów postępowania (komparatorów) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [352].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *Population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku 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-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 [249].

(I) Technologię wnioskowaną (ang. *Intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra), 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 [249].

(C) Komparatory (ang. *Comparison*) – technologie opcjonalne stanowią: kanakinumab, najlepsza dostępna opieka wspomagająca – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz 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 [353].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *Outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- 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),
 - odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, brak odpowiedzi na leczenie),
 - nawrót 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.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja i ekstrakcja danych była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (Ł.K., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby P.K.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania anakinry i kanakinumabu 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.

Populacja	Badanie	Zastosowane leczenie	Referencja
ANAKINRA vs KANAKINUMAB			
Pierwotne, randomizowane badania kliniczne o najwyższej wiarygodności			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	Brak	anakinra; anakinra vs kanakinumab	-
Badania o średniej i niskiej wiarygodności			
Pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa (MWS)	prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	anakinra vs kanakinumab	Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4], [13]
			Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5]
			Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6]
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) ogółem	retrospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną		Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11]
Populacja	Badanie	Zastosowane leczenie	Referencja
ANAKINRA			
Badania o średniej wiarygodności			
Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID)	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	anakinra	Goldbach-Mansky i wsp. 2006 [12]-[14]
	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków) – długoterminowa kontynuacja badania Goldbach-Mansky i wsp. 2006 [12]-[14]		Sibley i wsp. 2012 [15]-[25]
	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)		Neven i wsp. 2010 [26]
Pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa (MWS)	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	anakinra	Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]
Pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS)	prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	anakinra vs zdrowi ochotnicy	Hoffman i wsp. 2004 [28]
	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	anakinra	Ross i wsp. 2008 [29]
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	anakinra	Lepore i wsp. 2010 [30]

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



(CAPS) ogółem	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)		Gattorno i wsp. 2007 [31]
	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)		Caroli i wsp. 2007 [32]
	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)		Leslie i wsp. 2006 [33]
	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)		Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34]-[38]
	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)		Houx i wsp. 2015 [39]
	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)		Chang i wsp. 2014 [40]
Badania o niskiej wiarygodności			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	Badania kohortowe z grupą kontrolną opisane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych	anakinra	1. badanie: [119]
	Badania opisowe (serie przypadków poniżej 5 pacjentów)		36 badań: [79]-[94], [120]-[138], [163]-[164], [170]-[175]
	Badania opisowe (opisy przypadków)		83 badania: [95]-[118], [139]-[162], [165]-[169], [176]-[211]
KANAKINUMAB			
Badania o wysokiej wiarygodności			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	Badanie RCT	kanakinumab vs placebo	Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49]
Badania o średniej wiarygodności			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	kanakinumab	Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63]
	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	kanakinumab	Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[66]
	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	kanakinumab	Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70]
	badanie opisowe (seria przypadków)	kanakinumab	Russo i wsp. 2014 [71]
Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID)	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	kanakinumab	Sibley i wsp. 2015 [72]-[75]
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	kanakinumab	Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78]
Badania o niskiej wiarygodności			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	badania opisowe (serie przypadków) opisane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych	kanakinumab	10 badań: [212]-[242]
	badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane wyłącznie w postaci		1. badanie [243]

	abstraktu konferencyjnego		
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	Brak	anakinra	[244], [245]
		kanakinumab	[246], [247], [248]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) oraz chorobami autozapalnymi	EMA (ChPL, EPAR)	anakinra	[249], [250], [251]
	FDA		[252]
	Raporty <i>Health Canada</i>		[253], [254]
	Inne dowody naukowe		[34]-[37]
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , URPL	-	[255], [256]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów	Meta-analizy	Anakinra, inhibitory IL-1	[257]
	Przeglądy systematyczne		[258]-[259]
	Raporty HTA		Brak

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES, CAPS*) W PORÓWNIANIU DO KANAKINUMABU, NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ – ANG. *BEST SUPPORTIVE CARE; BSC* ORAZ PLACEBO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań o wysokiej wiarygodności pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) z wybranymi komparatorami: kanakinumabem, najlepszą dostępną opieką wspomagającą – ang. *Best Supportive Care; BSC* lub placebo, w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również randomizowanych badań klinicznych w których oceniano by efektywność kliniczną anakinry w analizowanym wskazaniu. Większość odszukanych badań dotyczących oceny efektywności klinicznej anakinry dotyczyła porównania stanu klinicznego pacjentów przed zastosowaniem terapii anakinrą oraz po leczeniu z jej udziałem.

Odszukano 4 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji [1]-[4], [5], [6], [7]-[11], jednak wiarygodność wyników powyższego porównania oceniono jako średnią lub niską, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny istotności statystycznej pomiędzy grupami, metodykę badań oraz niewielką liczbę analizowanych punktów końcowych i małe liczebności populacji uwzględnionych w badaniach. W związku z powyższym, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej wszystkich odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących anakinry i kanakinumabu, a następnie zestawienie wyników (bez ilościowych wskaźników różnic) skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania obydwu leków w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny CAPS.

Ostatecznie zidentyfikowano i uwzględniono 4 badania dotyczące porównania anakinry z kanakinumabem (o średniej lub niskiej wiarygodności); 13 badań o średniej wiarygodności (badania kohortowe z grupą kontrolną oraz opisy serii przypadków), w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®), 1. randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano kanakinumab z placebo oraz 6 badań o średniej wiarygodności (badania kohortowe z grupą kontrolną oraz opisy serii przypadków), w których oceniano efektywność kliniczną kanakinumabu, we wnioskowanej populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). W poniższych rozdziałach przedstawiono ocenę efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu w poszczególnych rodzajach okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS).

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W PORÓWNANIU DO KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*, CAPS)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, opublikowane, prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną, dotyczące oceny efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS); badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013. Badanie opisano w 3 publikacjach pełnotekstowych [1], [2], [13] oraz dwóch abstraktach konferencyjnych [3], [4]. W referencji [13] do której włączono populację analizowaną w ramach badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013, nie oceniano efektów klinicznych po zastosowaniu anakinry, w referencji [2] podano zbiorcze wyniki dotyczące wpływu leczenia inhibitorami IL-1 (anakinrą i kanakinumabem) na słuch pacjentów.

Do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 włączono dorosłych i pediatrycznych pacjentów z aktywną chorobą i mutacją w genie *CIAS1*, anakinrę przyjmowało 12 pacjentów, kanakinumab 14 chorych. Anakinra była podawana w dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. U dzieci z przewlekłą chorobą, dawka anakinry była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała/dobę. Dozwolone było jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych - NSAIDs (ang. *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*). Kanakinumab stosowano w dawce 2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, co 8 tygodni. U chorych, którzy nie uzyskali remisji choroby w 8 dni od podania leku, kanakinumab był podawany w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie. Pacjenci mieli możliwość zmiany terapii anty-IL-1 z powodu braku skuteczności leczenia lub preferencji chorego. Po przerwaniu leczenia anakinrą terapię kanakinumabem wznawiano po wystąpieniu objawów nawrotu choroby (maksymalny czas oczekiwania na nawrót wynosił 14 dni). Dziesięciu chorych z grupy leczonej kanakinumabem przyjmowało wcześniej anakinrę i było analizowanych jako chorzy z grupy anakinry. Mediana okresu leczenia wynosiła 12 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy) dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy (zakres: 6-15 miesięcy) dla terapii kana kinumabem. Mediana okresu obserwacji w grupie przyjmującej anakinrę wynosiła 52 miesiące (zakres: 23-115 miesięcy), w grupie otrzymującej kanakinumab 50 miesięcy (zakres: 23-110 miesięcy) [1].

W niniejszym rozdziale przedstawiono również wyniki prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną, w którym oceniano rozpowszechnienie mutacji E311K w genie *CIAS1* wśród 42 członków jednej rodziny, z których 7 chorych leczonych było anakinrą, a 10 pacjentów kanakinumabem;

badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5]. W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) spośród 13 pacjentów z jednej rodziny z rozpoznaną mutacją E311K, wykazujących objawy kliniczne zespołu Muckle-Wellsa (MWS) siedmiu chorych leczonych było anakinrą podawaną w dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. U dzieci z przewlekłą chorobą, dawka anakinry była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała/dobę. Kanakinumab stosowano w dawce 2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. U chorych, którzy nie uzyskali remisji choroby w 8 dni od podania leku, kanakinumab był podawany w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie. Pacjenci mieli możliwość zmiany terapii anty-IL-1 z powodu braku skuteczności leczenia lub preferencji chorego. Po przerwaniu leczenia anakinrą, terapię kanakinumabem wznawiano po wystąpieniu objawów nawrotu choroby (maksymalny czas oczekiwania na nawrót wynosił 14 dni). Z uwagi na metodykę badania, lokalizację ośrodka klinicznego oraz Autorów badania można podejrzewać, że część pacjentów uczestnicząca w tym badaniu była też włączona do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4]. W badaniu nie podano informacji dotyczących okresu leczenia i obserwacji [5].

Odnaleziono również jedno opublikowane, prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną, w którym analizowano wpływ terapii anakinrą (produkt leczniczy Kineret®) i kanakinumabem na słuch pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS); badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2). Badanie opisano w publikacji pełnotekstowej [6]. Z uwagi na metodykę badania, lokalizację ośrodka klinicznego oraz Autorów badania można podejrzewać, że część pacjentów uczestnicząca w tym badaniu była też włączona do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4]. W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) 33 pacjentów leczonych było anakinrą lub kanakinumabem (nie podano ogólnej liczebności grup poddanych terapii anakinrą i kanakinumabem oraz dawkowania leków jak również okresu leczenia i obserwacji) [6].

Zidentyfikowano również jedno opublikowane, wieloośrodkowe, otwarte, retrospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną; badanie Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] w którym przedstawiono porównanie efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu. Do badania włączono dorosłych i pediatrycznych pacjentów z CAPS; N=13 (chorzy z zespołem MWS: N=4, z CINCA/NOMID: N=7, z nakładającym się fenotypem MWS/CINCA/NOMID: N=2). Pacjenci przez 12 miesięcy leczenia byli w ramach praktyki klinicznej kanakinumabem w dawce będącej kontynuacją leczenia stosowanego w ramach badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63] (opisanego szczegółowo w rozdziale 5.6.), w którym uczestniczyło 12 z nich. Autorzy badania Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] zestawili wyniki 13 pacjentów leczonych kanakinumabem z wynikami tych samych pacjentów leczonych wcześniej anakinrą (N=12) - dane zbierane były retrospektywnie. Początkowy zakres dawek kanakinumabu wynosił od 2 do 6 mg/kg, podawanych co 8 tygodni w postaci wstrzyknięcia podskórnego, końcowy

zakres dawek od 2 do 5,9 mg/kg co 4 do 10 tygodni. Końcowy zakres dawek anakinry wynosił od 0,66 do 2 mg/kg na dobę (20 do 100 mg/dobę). Okres leczenia i obserwacji podczas leczenia anakinrą wynosił: mediana 42 miesiące (zakres: 12-60 miesięcy), podczas leczenia kanakinumabem 12 miesięcy [7].

Z uwagi na odmienny sposób raportowania wyników (średnia i SD lub w postaci opisowej) nie istniała możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników powyższych badań.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] i Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11].

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS): Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] i Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11].

Punkt końcowy
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1], [2]
Skuteczność kliniczna
Pierwszorzędowe punkty końcowe założone przez Autorów badania
Analiza parametrów klinicznych i laboratoryjnych u pacjentów po krótkim okresie leczenia (14 dni dla anakinry i 8 dni dla kanakinumabu od rozpoczęcia leczenia) obejmująca: ocenę remisji choroby (definiowaną jako ocena w skali DAS-MWS ≤ 5 oraz normalizacja poziomu białka C-reaktywnego (ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; CRP) i poziomu surowiczego amyloidu A (ang. <i>Serum Amyloid A</i> ; SAA); ocenę nasilenia aktywności choroby w skali DAS-MWS oraz ocenę markerów stanu zapalnego (ESR, CRP, SAA, poziom białka S100A12 – kalgranuliny).
Skala DAS ocenia aktywną chorobę MWS w zakresie 10 domen (9 domen odzwierciedla objawy ze strony poszczególnych narządów jak: gorączka, ból głowy, objawy ze strony oczu, osłabienie słuchu, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, objawy ze strony nerek, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, wysypka; 10. domena odzwierciedla całkowitą ocenę objawów dokonywaną przez pacjenta). Skala DAS służąca ocenie nasilenia objawów MWS przyznaje 0, 1 lub 2 punkty każdej z domen: 2 punkty dla poważnego nasilenia objawów, 1 punkt oznacza łagodne objawy, 0 punktów brak objawów (maksymalny wynik 20 punktów). Całkowity wynik poniżej 10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów, powyżej 10 punktów poważne nasilenie objawów.
Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu
Ocena powyższych parametrów klinicznych i laboratoryjnych u pacjentów po długim okresie leczenia (ostania wizyta pacjenta).
Audiologiczne badanie słuchu.
Profil bezpieczeństwa.
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5]
Skuteczność kliniczna (brak zdefiniowania pierwszorzędowego punktu końcowego)
Odpowiedź na zastosowane leczenie oceniana w skali MWS-DAS (opisana powyżej).
Poziom białka C-reaktywnego (CRP), wskaźnika opadania erytrocytów (ESR) i surowiczego amyloidu A (SAA).
Audiologiczna ocena słuchu.
Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6]
Skuteczność kliniczna (brak zdefiniowania pierwszorzędowego punktu końcowego)
Ocena słuchu z zastosowaniem: audiometrii, analizy audiologicznej (audiogram wykonany techniką audiometrii tonalnej oceniany na czterech częstotliwościach: 500; 1000; 2000 i 4000 Hz; ang. <i>Four Frequency Pure Tone Average</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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy
Diagnostyka otoneurologiczna (ocena przedsionka ucha przy zastosowaniu wideonystagmografii).
Ocena szumów usznych przy zastosowaniu 52-punktowego kwestionariusza, w którym maksymalny wynik oceny 5 domen wynosi 84 punkty.
Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.
Caorsi i wsp. 2013 [7]
Skuteczność kliniczna (brak zdefiniowania pierwszorzędowego punktu końcowego)
Całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza oraz prawidłowe wartości reaktantów ostrej fazy. Nasilenie choroby definiowano w 4-punktowej skali jako: 0-brak, 1-minimalne, 2-umiarkowane, 3-poważne.
Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza oraz podniesione wartości reaktantów ostrej fazy.
Brak odpowiedzi na leczenie definiowany jako nasilenie choroby określane jako umiarkowane lub poważne w ocenie badacza oraz podniesione wartości reaktantów ostrej fazy.
Poziom reaktantów ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (ang. <i>Serum Amyloid A; SAA</i>), białka C-reaktywnego (ang. <i>C-Reactive Protein; CRP</i>).
Audiologiczna ocena słuchu i ocena wzroku.
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oceniającego jakość życia dzieci wypełnianego przez rodziców - CHQ-PF 50 (ang. <i>Child Health Questionnaire 50-item Parent Form</i>).
Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (dawka 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę u pacjentów ważących ≥40 kg, zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała/dobę u dzieci z przewlekłą chorobą) w badaniach [1]-[4], [5] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249]. W badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] końcowy zakres dawek mieścił się u pacjentów w zakresie od 0,66 do 2 mg/kg na dobę (20 do 100 mg/dobę) – tylko jeden pacjent leczony był dawką niższą od zalecanej. Natomiast w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] nie podano dawki i sposobu podania anakinry.

W badaniach [1]-[4], [5] kanakinumab stosowano w dawce 2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, co 8 tygodni, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ilaris® [353]. Jednak w powyższych badaniach pacjenci, którzy nie uzyskali remisji choroby w 8 dni od podania leku, otrzymywali kanakinumab w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie, co nie jest zalecane w ChPL Ilaris® [353]. Dawki kanakinumabu przyjmowane przez pacjentów w badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] były zgodne z ChPL Ilaris® [353], jednak częstotliwość podań (co 4 do 10 tygodni) odbiegała od rekomendowanej (co 8 tygodni). W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] nie podano dawki i sposobu podania kanakinumabu.

5.1.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W PORÓWNANIU DO KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*, CAPS)

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4]

Pierwszorzędowym punktem końcowym założonym przez Autorów badania była ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych u pacjentów po krótkim okresie leczenia (14 dni dla anakinry i 8 dni dla kanakinumabu od rozpoczęcia leczenia; różny okres oceny punktów końcowych wynikał z odmiennych parametrów farmakokinetycznych obydwu leków). Remisja choroby była definiowana jako ocena w skali DAS-MWS ≤ 5 oraz normalizacja poziomu białka C-reaktywnego i poziomu surowiczego amyloidu A. Pacjenci leczeni anakinrą w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1] stanowili populację chorych włączonych do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27] opisanego w rozdziale 5.3. Spośród pacjentów z poważną chorobą w momencie diagnozy, 10 chorych (w tym 5 dzieci) przyjmowało wcześniej anakinrę. U trojga dzieci (dwoje z mutacją V198M i jedno z mutacją E311K) zmieniono leczenie na kanakinumab z powodu niepowodzenia leczenia anakinrą pomimo zwiększania dawki leku. Pozostali pacjenci (w tym dwoje dzieci) zmieniło leczenie na kanakinumab z powodu osobistej decyzji, 6 osób posiadało mutację E311K, 2 mutację V198M.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 3. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome, MWS*) [1].

Punkt końcowy	Anakinra, N=12					Kanakinumab, N=14				
	PB	KT ocena leczenia*	p; ocena KT vs PB	DT ocena leczenia**	p; ocena DT vs PB	PB	KT ocena leczenia*	p; ocena KT vs PB	DT ocena leczenia**	p; ocena DT vs PB
średnia±SD										
Ocena aktywności choroby w skali DAS	13 ± 2,2	3 ± 1,0	0,0005	4 ± 3,2	0,0005	6 ± 1,9	3 ± 1,8	0,002	2 ± 1,3	0,0002
ESR (mm/godz.)	32± 17	13 ± 16	0,02	10 ± 5	0,0005	24 ± 9,8	11,9 ± 4,6	<0,0001	8,4 ± 4,8	<0,0001
CRP (mg/dl)	2,1 ± 1,3	0,9 ± 1,9	0,09	0,4 ± 0,5	0,0005	2,3 ± 2,1	0,1 ± 0,1	0,001	0,2 ± 0,3	0,001
SAA (mg/l)	36,5 ± 26,1	27,5 ± 70,5	0,67	6,6 ± 5,2	0,001	88,4 ± 185,1	3,4 ± 3,8	0,01	4,5 ± 5,8	0,11
S100A12 (ng/ml)	240 ± 172, N=11	142 ± 57, N=11	0,05	273 ± 330, N=11	0,70	284,1 ± 255,5	73,4 ± 51,4	0,01	76,4 ± 44,5	0,01
n (%)										
Pacjenci z remisją choroby#	Nd.	8 (67)	-	9 (75)	-	Nd.	13 (93)	-	13 (93)	-
Liczba (n) i % pacjentów z podniesionym poziomem/wartością:										
ESR (>22 mm/godz.)	9 (75)	1 (8)	-	1 (8)	-	9 (64)	0	-	1 (7)	-
CRP (>0,5 mg/dl)	11 (92)	4 (33)	-	3 (25)	-	12 (86)	0	-	1 (7)	-
SAA (>10 mg/l)	11 (92)	4 (33)	-	3 (25)	-	9 (64)	1 (7)	-	1 (7)	-
S100A12 (>130 ng/ml)	6/11 (55)	6/11 (55)	-	5/11 (45)	-	10 (71)	1 (7)	-	2 (14)	-

PB-początek badania. KT-krótkoterminowa, DT-długoterminowa. *14 dni dla anakinry i 8 dni dla kanakinumabu.**mediana wynosiła 12 miesięcy (5-14) dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy (6-15) dla terapii kanakinumabem. # - ocena choroby w skali MWS-DAS ≤ 5 oraz prawidłowy poziom CRP i SAA. ESR-wskaźnik opadania erytrocytów, CRP – białko C-reaktywne, SAA – surowiczy amyloid A, S100A12 - ludzka kalgranulina klasy C – biomarker aktywacji neutrofilii. Nd. – nie dotyczy.

Istotną statystycznie odpowiedź kliniczną (zmniejszenie oceny nasilenia objawów choroby) oraz laboratoryjną (spadek poziomu reaktantów ostrej fazy) obserwowano zarówno w trakcie leczenia anakinrą jak i kanakinumabem. W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy dla leczenia kanakinumabem u odpowiednio 75% oraz 93% pacjentów utrzymywała się remisja choroby. [1]. Różnice w charakterystyce początkowej pacjentów leczonych anakinrą i kanakinumabem (m.in. w ocenie nasilenia aktywności choroby na początku badania) uniemożliwiły przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej pomiędzy grupami.

Ocena słuchu: Leczenie anakinrą spowodowało znaczącą poprawę słuchu u 2/12 pacjentów (w wieku odpowiednio 16 i 44 lat). U 10/12 (83%) chorych nie raportowano pogorszenia słuchu podczas leczenia, którego mediana wynosiła 12 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy). Zastosowanie kanakinumabu prowadziło do poprawy słuchu u 1. pacjenta (w wieku 19 lat), nie obserwowano pogorszenia słuchu u 13/14 (93%) chorych leczonych kanakinumabem w okresie leczenia którego mediana wynosiła 11 miesięcy (zakres: 6-15 miesięcy). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi inhibitorami IL-1 w zakresie oceny słuchu [3], [4]. Ostateczne wyniki badania opublikowane w 2015 roku wykazały, że w momencie ostatniej wizyty kontrolnej (nie podano długości okresu obserwacji), u 10 pacjentów leczonych anakinrą poprawę, stabilizację i pogorszenie słuchu obserwowano w odpowiednio: 5, 13 i 2 z 20 uszu pacjentów oraz u 6, 20 i żadnym uchu z 26 uszu pacjentów leczonych kanakinumabem. Pogorszenie słuchu podczas terapii anakinrą obserwowano w jednym z uszu u dwóch pacjentów: 18-letniego mężczyzny i 37-letniej kobiety [2].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla 7/13 (54%) pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa leczonych anakinrą i 10/13 (77%) chorych leczonych kanakinumabem.

Tabela 4. Tabela 5. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [5].

Punkt końcowy	Okres badania, liczba pacjentów (N=7); średnia		Okres badania, liczba pacjentów (N=10); średnia	
	przed zastosowaniem anakinry	po zastosowaniu anakinry	przed zastosowaniem kanakinumabu	po zastosowaniu kanakinumabu
Ocena aktywności choroby w skali MWS-DAS	9,6	6	5,9	2,7
Wskaźnik opadania erytrocytów (mm/godz.)	30	14	Bd.	Bd.
Surowiczy amyloid A (mg/l)	35,9	6,8	27,6	4,7
Białko C-reaktywne (mg/dl)	2,26	0,64	2,25	0,23
Poprawa słuchu (liczba pacjentów)	-	N=2		N=1

MWS-DAS, ang. *Disease Activity Score*, wskaźnik aktywności choroby w przebiegu MWS. Bd. –brak danych.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Powyższe wyniki potwierdzają skuteczność obydwu analizowanych leków w terapii pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa, jednak początkowe różnice dotyczące nasilenia choroby u pacjentów rozpoczynających terapię anakinrą i kanakinumabem uniemożliwiają przeprowadzenie porównania skuteczności obydwu opcji terapeutycznych. Sześciu pacjentów zmieniło terapię anakinrą na kanakinumab z powodu konieczności codziennych podań anakinry oraz wtórnego braku skuteczności leczenia (2 dzieci) [5].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6]

Zastosowanie zarówno anakinry jak i kanakinumabu prowadziło do stabilizacji utraty słuchu u większości leczonych pacjentów. Poprawę słuchu raportowano u 3 chorych leczonych kanakinumabem oraz u dwóch pacjentów przyjmujących anakinrę (w badaniu nie podano ogólnej liczebności grup poddanych terapii anakinrą i kanakinumabem). Wszyscy chorzy, u których raportowano poprawę słuchu, charakteryzowali się mutacją E311K w genie *CIAS1*. W populacji pacjentów poddanych terapii anakinrą, u 1. chorego raportowano pogorszenie słuchu [6].

Badanie Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11]

Tabela 6. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [7].**

Pacjent	Anakinra, ostatnia wizyta kontrolna					Kanakinumab, ostatnia wizyta kontrolna				
	Dawkowanie [mg (mg/kg)/częstotliwość podań]	CRP [mg/dl]	SAA [mg/l]	Ocena nasilenia choroby przez badacza	Odpowiedź na leczenie	Dawkowanie [mg (mg/kg)/częstotliwość podań]	CRP [mg/dl]	SAA [mg/l]	Ocena nasilenia choroby przez badacza	Odpowiedź na leczenie
1*	75 (1,30)/dobę	0,61	25,0	brak	częściowa	300 (4,30)/5 tygodni	1,17	29,9	łagodna	częściowa
2*	75 (2,00)/dobę	neg	18,0	brak	częściowa	150 (4,00)/6 tygodni	1,18	Nd.	umiarkowana	brak
3*	100 (1,80)/dobę	0,47	7,50	brak	częściowa	300 (5,90)/6 tygodni	2,67	18,1	brak	częściowa
4*	100 (2,00)/dobę	neg	neg	min	całkowita	150 (2,80)/6 tygodni	neg	neg	brak	całkowita
5#	55 (2,00)/dobę	neg	neg	min	całkowita	78 (2,00)/8 tygodni	neg	neg	brak	całkowita
6#	100 (1,16)/dobę	0,63	neg	łagodna	częściowa	300 (3,75)/7 tygodni	0,57	6,5	brak	częściowa
7*	100 (1,30)/dobę	0,73	neg	brak	częściowa	300 (3,70)/4 tygodnie	1,20	64,0	łagodna	częściowa
8#	Nd.					150 (2,30)/6 wks	neg	neg	brak	całkowita
9#	50 (1,00)/dobę	neg	neg	brak	całkowita	150 (2,40)/8 tygodni	neg	neg	brak	całkowita
10#	20 (0,66)/dobę	neg	neg	brak	całkowita	100 (2,00)/8 tygodni	neg	neg	brak	całkowita
11*	23 (1,00)/dobę	neg	13,2	łagodna	częściowa	60 (2,00)/7 tygodni	neg	neg	brak	całkowita
12*	55 (1,00)/dobę	neg	neg	brak	całkowita	150 (2,00)/8 tygodni	neg	neg	brak	całkowita
13#	38 (1,00)/dobę	neg	neg	brak	całkowita	78 (2,00)/10 tygodni	neg	neg	brak	całkowita

* pacjenci z zespołem CINCA/NOMID; # pacjenci z zespołem MWS i CINCA/NOMID. ** w badaniu nie podano czy wartości przedstawione w tabeli są wartościami średniej czy mediany. Neg-negatywne, min-minimalne. Nd. – nie dotyczy. CRP – białko C-reaktywne, SAA – surowicy amyloid A. Okres leczenia i obserwacji podczas leczenia anakinrą wynosił: mediana 42 miesiące (zakres: 12-60 miesięcy), podczas leczenia kanakinumabem 12 miesięcy [7].

Ze względu na brak podania w badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] wartości przedziałów ufności /wartości odchylenia standardowego nie było możliwe przeprowadzenie porównania pomiędzy dwoma analizowanymi schematami terapeutycznymi. Porównanie pomiędzy zastosowaniem anakinry i kanakinumabu w zakresie jakości życia nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wpływem obydwu analizowanych leków na funkcjonowanie fizyczne pacjentów [7].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W PORÓWNANIU DO KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*, CAPS)

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4] – [mediana okresu leczenia wynosiła 12 miesięcy (zakres: 5-14) dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy (zakres: 6-15) dla terapii kanakinumabem]

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*, MWS) [1].

Punkt końcowy	n*/N (%)
Anakinra	
Ciężkie działania niepożądane	0
Reakcje w miejscu wkłucia o łagodnym nasileniu	5/12 (42)
Przyrost wagi o ≥ 5 kg	4/12 (33)
Łagodne infekcje górnych dróg oddechowych	4/12 (33)
Kanakinumab	
Ciężkie działania niepożądane - zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>) wymagające hospitalizacji	1/14 (7)
Reakcje w miejscu wkłucia	0
Łagodne objawy ze strony górnych dróg oddechowych	4/14 (29)
Przejściowy ból głowy	2/14 (14)

*liczba pacjentów.

Profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był akceptowalny, przedstawione dane nie pozwalają jednak na przeprowadzenie porównania pomiędzy stosowaniem anakinry i kanakinumabu u pacjentów z CAPS w zakresie tolerancji leku.

W badaniach: Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] oraz Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii.

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrórno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU NOWORODKOWEJ ZAPALNEJ CHOROBY WIELOUKŁADOWEJ (ANG. NEONATAL-ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE; NOMID) ZWANEJ TEŻ PRZEWLEKŁYM NIEMOWLĘCYM ZESPOŁEM NEUROLOGICZNO-SKÓRNO-STAWOWYM (ANG. CHRONIC INFANTILE NEUROLOGICAL, CUTANEOUS, ARTICULAR SYNDROME; CINCA)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno opublikowane, prospektywne badanie opisowe (seria przypadków) Goldbach-Mansky i wsp. 2006 o akronimie 03-AR-0298 [12]–[14], dotyczące oceny efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID), zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrórno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA). Badanie opisano w 2 publikacjach pełno tekstowych [12], [13] oraz na stronie rejestrów badań klinicznych [14]. Badanie prowadzone było przez Narodowe Instytuty Zdrowia Stanów Zjednoczonych (ang. *National Institutes of Health*; NIH). W referencji [13] do której włączono populację analizowaną w ramach badania Goldbach-Mansky i wsp. 2006 nie oceniano efektów klinicznych po zastosowaniu anakinry. Długoterminową ocenę pacjentów włączonych do badania o akronimie 03-AR-0298 prowadzono w ramach badania Sibley i wsp. 2012, które opisane zostało w dwóch publikacjach pełnotekstowych [15], [16], w postaci 9 abstraktów konferencyjnych [16a], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24] oraz na stronie rejestrów badań klinicznych [25]. W publikacji pełnotekstowej [16] oraz abstraktach konferencyjnych [16a], [19], [23], [24] przedstawiono najnowsze dane pochodzące z powyższego badania.

Odszukano również jedno opublikowane, retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków), dotyczące oceny efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w długoterminowym leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID) – badanie Neven i wsp. 2010, które opisano w publikacji pełnotekstowej [26].

Do badania o akronimie 03-AR-0298 [12]–[14] włączono 18 pacjentów w wieku 4-32 lat z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), spośród których u 12 (67%) chorych zidentyfikowano mutację w genie *CIAS1* (ang. *Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*). Wszyscy chorzy otrzymywali anakinrę w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawka była zwiększana do 2 mg/kg masy ciała/dobę w przypadku niewystarczającej

odpowiedzi na lek. Po trzech miesiącach terapii, u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie przerywano terapię anakinrą do momentu kiedy wystąpił u nich nawrót choroby lub na okres maksymalnie 7 dni. Nawrót choroby definiowano jako spełnienie jednego z dwóch kryteriów: nasilenie wysypki przez 4 dni, co najmniej czterokrotny wzrost temperatury powyżej 37° C, wymioty lub ból głowy przez 3 dni lub pogorszenie w któregokolwiek z objawów neurosensorycznych. Po wystąpieniu nawrotu choroby ponownie wdrażano leczenie anakinrą, a pacjenci przechodzili do przedłużonej fazy badania (ang. *extension period of the study*) – do 24 miesięcy. Z powodu nasilenia objawów choroby w czasie fazy odstawienia leku, a także znamienności wyników uzyskanych u pierwszych 11 pacjentów, odstąpiono od przerywania terapii u kolejnych chorych włączanych do badania. Okres leczenia i obserwacji wynosił 6 miesięcy [12]. Z 43 chorych którzy włączeni zostali do badania o akronimie 03-AR-0298 w toku dalszej rekrutacji, 26 pacjentów w wieku od 10 miesięcy do 42,2 lat z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA), ukończyło co najmniej 36 miesięcy leczenia anakinrą [15]. W referencji [24] przedstawiono wyniki dla wszystkich 43 pacjentów, z których 40 chorych ukończyło 3 lub 6-miesięczny okres przedłużonej obserwacji, natomiast 22 z 43 chorych (51,2%) ukończyło 60 miesięcy lub więcej. W publikacji [16] przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania anakinry u 43 pacjentów, którzy otrzymywali lek w okresie do 5 lat. U wszystkich pacjentów w momencie rozpoczęcia badania występowało obecne lub wcześniejsze zajęcie ośrodkowego układu nerwowego i aktywna choroba definiowana przez występowanie codziennych objawów raportowanych przez pacjenta i podniesienie reaktantów ostrej fazy. Większość chorych (21 z 26) charakteryzowała się mutacją w genie *CIAS1*. Wszyscy chorzy otrzymywali anakinrę w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawka była stopniowo zwiększana o 0,5-1 mg/kg co 2 tygodnie w celu ustąpienia klinicznych i laboratoryjnych objawów stanu zapalnego. Początkowo dozwolona maksymalna dawka anakinry wynosząca 2 mg/kg masy ciała/dobę, została w trakcie badania zwiększona przez Komisję Bioetyczną (ang. *Institutional Review Board*) do 5 mg/kg masy ciała/dobę, co pozwoliło na stosowanie wyższych dawek leku w dalszej części badania. Ocena zastosowanego leczenia po 36 miesiącach była możliwa u 26 chorych, po 60 miesiącach terapii u 20 pacjentów [15]. Mediana okresu leczenia i obserwacji dla której wyniki przedstawiono w referencji [24] wynosiła 4,9 roku (zakres: <0,1-5,4 lat).

Do badania Neven i wsp. 2010 włączono 10 pacjentów z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), w wieku od 3 miesięcy do 20 lat, którzy leczeni byli anakinrą przez okres 26-42 miesięcy. Dawka anakinry wynosiła od 1 do 3 mg/kg masy ciała/dobę u starszych pacjentów i 6 do 10 mg/kg masy ciała/dobę u dwóch młodszych chorych [26].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach: Goldbach-Mansky i wsp. 2006 [12], Sibley i wsp. 2012 [15], [16] oraz Neven i wsp. 2010 [26].

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID/CINCA): Goldbach-Mansky 2006 [12], Sibley i wsp. 2012 [15], [16] oraz Neven i wsp. 2010 [26].

Badanie/Punkt końcowy
Badanie Goldbach-Mansky 2006 [12]
Skuteczność kliniczna
Pierwszorzędowe punkty końcowe założone przez Autorów badania
<p>Odpowiedź kliniczna: ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>). Pacjenci oceniali następujące objawy choroby: gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów i wymioty w skali od 0 (brak objawów) do 4 (ciężkie objawy), odzwierciedlającej stopień nasilenia objawów. Całkowita możliwa ocena mieściła się w zakresie od 0 do 20 punktów. Oceny dokonywano przez 3 miesiące od momentu rozpoczęcia badania oraz od 3 miesięcy do momentu nawrotu choroby.</p>
<p>Odpowiedź laboratoryjna: zmiany w stężeniu reaktantów ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (ang. <i>Serum Amyloid A</i>; SAA), białka C-reaktywnego (ang. <i>C-Reactive Protein</i>; CRP) wskaźniku opadania erytrocytów (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>; ESR; inaczej odczyn Biernackiego - OB). Oceny dokonywano przez 3 miesiące od momentu rozpoczęcia badania oraz od 3 miesięcy do momentu nawrotu choroby.</p>
Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu
<p>Ocena stanu zdrowia/jakości życia w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ) dokonywana w momencie rozpoczęcia badania oraz po 1., 3 i 6 miesiącach. Wyższy wynik oznacza niższą jakość życia.</p>
<p>Ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza i rodziców, z użyciem wizualnej skali analogowej, w której wartość 100 mm oznacza najgorszą możliwą ocenę.</p>
<p>Ocena nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej.</p>
<p>Ocena parametrów laboratoryjnych.</p>
<p>Pomiar wysokości i masy ciała.</p>
<p>Audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku dokonywane w momencie rozpoczęcia badania oraz po 1., 3. i 6. miesiącach.</p>
<p>Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>; MRI) w sekwencji FLAIR i FIESTA w momencie rozpoczęcia badania oraz po 3 miesiącach.</p>
<p>Ocena funkcji kognitywnych (przeprowadzona u 17 anglojęzycznych chorych) przy użyciu następujących standaryzowanych według wieku testów: ang. <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition</i> (4 pacjentów), ang. <i>Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition</i> (8 pacjentów), ang. <i>Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition</i> (3 pacjentów), ang. <i>Vineland Adaptive Behavior Scales - Interview Edition</i> (2 pacjentów).</p>
Profil bezpieczeństwa
Badanie Sibley i wsp. 2012 [15], [16]
Skuteczność kliniczna [15]
Pierwszorzędowe punkty końcowe założone przez Autorów badania
<p>Odpowiedź kliniczna w ramach której analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę nasilenia objawów choroby przeprowadzaną przez pacjenta/rodziców w ramach codziennego zapisu symptomów związanych z CINCA/NOMID (ang. <i>Daily Diary</i>); dzienniczek choroby prowadzony był przez 70-80% dni leczenia, • ocenę stanu zdrowia/jakości życia w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ); wyższy wynik oznacza poważniejsze upośledzenie jakości życia, <ul style="list-style-type: none"> • ocenę bólu, • ogólną ocenę aktywności choroby w oparciu o skalę wizualną. <p>Powyższe oceny przeprowadzane były przez pacjenta lub rodziców oraz lekarza.</p>
<p>Odpowiedź laboratoryjna (systemowe ustąpienie zapalenia) definiowana była jako prawidłowy poziom białka C-reaktywnego (CRP ≤ 0,5 mg/dl). Jako prawidłowe wartości uznawano również: wskaźnik opadania erytrocytów, ESR ≤ 25 mm/godz. oraz surowiczy amyloid A, SAA ≤ 10 mg/l.</p>
Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu
<p>Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>; MRI) w sekwencji FLAIR i FIESTA w celu zidentyfikowania zmian w obrębie mózgu i ucha wewnętrznego.</p>
<p>Uszkodzenia narządowe oraz stan zapalny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Brak stanu zapalnego w: ośrodkowym</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Badanie/Punkt końcowy
układzie nerwowym był definiowany jako liczba białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym ≤ 5 komórek/ μ l i brak wzmocnienia kontrastowego w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych w obrazowaniu MRI; w oku był definiowany jako brak objawów zapalenia oka podczas badania okulistycznego.
Ocena funkcji kognitywnych (przeprowadzona u 24 anglojęzycznych chorych) przy użyciu następujących standaryzowanych według wieku testów: ang. <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition</i> (7 pacjentów), ang. <i>Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition</i> (9 pacjentów), ang. <i>Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition</i> (5 pacjentów), ang. <i>Vineland Adaptive Behavior Scales - Interview Edition</i> (3 pacjentów).
Pomiar wysokości i masy ciała.
Audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku. Ocena słuchu była definiowana zgodnie z kryteriami ASHA (ang. <i>American Speech-Language-Hearing Association</i> ; amerykańskie stowarzyszenie zajmujące się zaburzeniami mowy i słuchu).
Ocena zmian kostnych przy użyciu obrazowania MRI oraz prześwietlenia rentgenowskiego.
Profil bezpieczeństwa [15], [16]
Działania niepożądane były klasyfikowane zgodnie z ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0</i> .
Neven i wsp. 2010 [26]
Skuteczność kliniczna (w badaniu nie zdefiniowano pierwszorzędowych punktów końcowych)
Częstotliwość i nasilenie następujących objawów choroby: wysypka, gorączka, ból lub zapalenie stawów, ból głowy; przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu.
Zmiany poziomu reaktantów ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnika opadania erytrocytów (ESR).
Audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku.
Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego w sekwencji FLAIR, ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (poziom białka, liczba komórek).
Ocena funkcji kognitywnych przeprowadzona w oparciu o skale: <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i> i <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> .
Profil bezpieczeństwa

Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (1-5 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego) w badaniach [12]-[25] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249]. W badaniu Neven i wsp. 2010 [26] jeden z pacjentów pediatrycznych otrzymywał lek w dawce wyższej od dopuszczalnej (dawka maksymalna wynosi 8 mg/kg masy ciała/dobę, chory leczony był dawką 10 mg/kg masy ciała/dobę), pozostali pacjenci otrzymywali lek zgodnie z zaleceniami ChPL Kineret® [249].

5.2.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU NOWORODKOWEJ ZAPALNEJ CHOROBY WIELOUKŁADOWEJ (ANG. *NEONATAL-ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE; CINCA/NOMID*)

Badanie o akronimie 03-AR-0298

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności anakinry stosowanej w leczeniu zespołu CINCA/NOMID w oparciu o wyniki badania o akronimie 03-AR-0298, Goldbach-Mansky 2006 [12].

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Tabela 9. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID) [12].

Punkt końcowy	Okres badania				Wartość p***	
	Wartość na początku badania	Po upływie 1 miesiąca	Po upływie 3 miesięcy	Po upływie 6 miesięcy	dla porównania 3 miesiące vs wartość początkowa	dla porównania 6 miesięcy vs wartość początkowa
N=18; mediana [rozstęp międzykwartylowy]						
Odpowiedź kliniczna – pierwszorzędowy punkt końcowy założony przez Autorów badania						
Całkowita ocena nasilenia objawów choroby*	3,70 [2,16–4,84]	0,79 [0,26–1,25]	0,29 [0,08–0,84]	0,26 [0,12–0,70]	<0,001	<0,001
Odpowiedź laboratoryjna – pierwszorzędowy punkt końcowy założony przez Autorów badania						
Wskaźnik opadania erytrocytów (ESR)[mm/godz.]	57,5 [35,0–73,0]	12,5 [11,0–24,0]	18,0 [9,0–25,0]	16,0 [11,0–29,0]	<0,001	<0,001
Białko C-reaktywne (CRP) [mg/dl]	5,29 [4,00–10,50]	0,93 [0,49–1,94]	0,34 [0,16–0,89]	0,40 [0,10–0,91]	<0,001	<0,001
Surowiczy amyloid A (SAA) [mg/l]	174 [131–436]	25 [9–97]	8 [3–34]	6 [3–16]	<0,001	<0,001
Odpowiedź kliniczna – drugorzędowe punkty końcowe założone przez Autorów badania						
Ocena stanu zdrowia/jakości życia (kwestionariusz CHAQ)**	1,30 [0,65–1,57]	0,64 [0,31–1,03]	0,37 [0,12–0,72]	0,34 [0,13–0,68]	<0,001	<0,001
Ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza# [mm]	16,5 [8,0–32,0]	9,0 [7,0–14,0]	4,5 [4,0–10,0]	4,5 [2,0–8,0]	0,001	<0,001
Ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez rodziców# [mm]	48,5 [23,5–52,0]	10,0 [4,0–28,0]	5,5 [2,0–16,0]	5,5 [2,0–8,5]	<0,001	<0,001
Ocena nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej# [mm]	38,0 [22,0–60,0]	12,0 [6,0–20,0]	3,0 [2,0–10,0]	5,5 [2,0–13,0]	<0,001	<0,001
Dawka prednizonu lub równoważna dawce prednizonu ^ [mg/kg/dobę]	0,46 [0,21–0,96]	ND	0,30 [0,20–0,38]	0,17 [0,08–0,24]	0,002	0,001
Odpowiedź laboratoryjna – drugorzędowe punkty końcowe założone przez Autorów badania						
Liczba białych krwinek [x 10⁻³/mm³]	17,2 [13,6–21,5]	8,9 [7,1–13,9]	9,3 [7,5–11,2]	8,4 [6,8–12,1]	<0,001	<0,001
Całkowita liczba neutrofilii [x10⁻³/mm³]	12,4 [9,9–15,5]	5,0 [3,9–9,8]	5,4 [3,0–7,4]	5,1 [2,8–7,2]	<0,001	<0,001
Hemoglobina [g/dl]	11,2 [10,4–11,8]	12,5 [12,0–13,1]	13,3 [12,5–14,4]	13,4 [12,4–14,1]	<0,001	<0,001
Płytki krwi [x10⁻³/mm³]	423 [380–531]	326 [249–417]	302 [219–368]	296 [269–409]	<0,001	<0,001
Wzrost## [cm]^ ^	112,9±24,8	113,3±24,6	115,0±25,1	116,0±25,2	<0,001	<0,001

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Masa ciała## [kg]	28,7±15,8	30,0±16,2	31,4±17,3	32,7±18,3	<0,001	0,001
Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego& [mm H₂O]	287 [250–325]	ND	197 [167–222]	ND	<0,001	NA
Ilość białka w płynie mózgowo-rdzeniowym&& [mg/dl]	35 [24–51]	ND	33 [23–40]	ND	0,05	NA
Liczba białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym&& [komórki/mm³]	19 [6–49]	ND	9 [6–12]	ND	0,05	NA
Liczba neutrofilów w płynie mózgowo-rdzeniowym&& [komórki/mm³]	10,2 [4,0–25,5]	ND	3,8 [1,8–6,7]	ND	0,04	NA

* Pacjenci oceniali następujące objawy choroby: gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów i wymioty w skali od 0 (brak objawów) do 4 (ciężkie objawy), całkowita możliwa ocena mieściła się w zakresie od 0 do 20 punktów. Maksymalna dzienna ocena wynosiła 14 punktów. ** zakres wynosił od 0 do 3, wyższy wynik oznacza poważniejsze upośledzenie jakości życia. ***wartości podane w publikacji referencyjnej. # Ocena była dokonywana z użyciem wizualnej skali analogowej, w której wartość 100 mm oznacza najgorszą możliwą ocenę. ^-wartości podane dla 11 pacjentów otrzymujących kortykosteroidy na początku badania. ^^-wartości podane dla 15 pacjentów w fazie wzrostu. ## - wartość średnia±SD (odchylenie standardowe). &-ocena możliwa była u 12 pacjentów. &&- ocena możliwa była u 14 pacjentów. ND-nie dokonano oceny. NA-nie dotyczy.

Odpowiedź kliniczna i laboratoryjna: U wszystkich 18 pacjentów obserwowano natychmiastową odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie anakinrą. Wysypka i zapalenie spojówek ustąpiły w ciągu trzech dni u wszystkich chorych. Nastąpił istotny statystycznie ($p < 0,001$) spadek w całkowitej ocenie nasilenia objawów choroby dokonywanej przez pacjentów po 3 i 6 miesiącach terapii względem wartości początkowej. Podobnie, obserwowano istotny statystycznie ($p < 0,001$) spadek poziomu białek ostrej fazy (surowiczego amyloidu A i białka C-reaktywnego) oraz istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika opadania erytrocytów po 3 i 6 miesiącach terapii względem wartości początkowej [12].

Po 6 miesiącach terapii anakinrą u 6 (33%) i 9 (50%) chorych wykazano odpowiednio poprawę i stabilizację słuchu w stosunku do wartości z początku badania. U jednego pacjenta nastąpiła poprawa w odbiorze wysokich częstotliwości oraz pogorszenie w zakresie odbioru niskich częstotliwości. Ocena stanu wzroku pacjentów nie wykazywała zmian podczas leczenia anakinrą. Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę w zakresie zmniejszenia odczucia bólu, ogólnej oceny stanu zdrowia pacjenta przez lekarzy i rodziców oraz jakości życia chorych, wskutek zastosowania leczenia anakinrą. Nastąpiło również istotne statystycznie zmniejszenie mediany dawki stosowanego prednizonu w porównaniu do wartości z początku badania. Remisja objawów stanu zapalnego obserwowana była u 8 (44%) i 10 (56%) chorych odpowiednio po 3 i 6 miesiącach terapii [12].

Wszyscy pacjenci na początku badania raportowali ból głowy. Podczas leczenia anakinrą mediana oceny nasilenia tego objawu choroby (mieszcząca się w zakresie od 0 do 4) zmniejszyła się z wartości 0,5 na początku badania do wartości 0,1 ($p < 0,001$), natomiast u 8 chorych bóle głowy ustąpiły całkowicie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia [12].

Obrazowanie MRI: Spośród 17 chorych z wzmocnieniem kontrastowym ślimakowym wykazanym w badaniu MRI, u 13 objaw ten uległ zmniejszeniu lub zanikowi, u 1 chorego wykazano nasilenie, a u 3 pacjentów brak zmian po 3 miesiącach terapii. W tym samym okresie leczenia nastąpiła poprawa w zakresie parametru jakim było wzmocnienie kontrastowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych wykazane w badaniu MRI u wszystkich 8 pacjentów, u których raportowano ten punkt końcowy na początku badania. Obserwowane zmiany zostały potwierdzone również w obrazowaniu rezonansem magnetycznym [12].

Po 3 miesiącach leczenia, zaplanowane przerwanie terapii anakinrą u 11 pacjentów doprowadziło do nawrotu choroby u 10 z nich. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 5 dni (zakres: 2,5-7). Odpowiedź na wznowienie leczenia anakinrą była natychmiastowa i utrzymywała się w okresie 6-miesięcznej obserwacji [12].

Wpływ mutacji w genie *CIAS1*: W badaniu nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów z mutacją w genie *CIAS1* oraz u chorych bez tej mutacji, należy jednak podkreślić, że ocena wpływu mutacji w genie *CIAS1* na wyniki leczenia nie była założonym punktem końcowym badania, stąd wynik ten powinien być interpretowany z ostrożnością [12].

Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności anakinry stosowanej w leczeniu zespołu CINCA/NOMID w oparciu o długoterminowe wyniki badania o akronimie 03-AR-0298 przedstawione w publikacji pełnotekstowej Sibley i wsp. 2012 [15] oraz najnowsze wyniki tego badania opisane w abstrakcie konferencyjnym [24].

W referencji Sibley i wsp. 2012 [15] przedstawiono wyniki oceny klinicznej dokonywanej w momencie rozpoczęcia badania oraz po 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącach terapii u 26 chorych oraz u 20 pacjentów po 60 miesiącach leczenia anakinrą (6 pacjentów nie ukończyło jeszcze 60 miesięcy terapii). W referencji [24] przedstawiono wyniki dla wszystkich 43 pacjentów, z których 40 chorych ukończyło 3 lub 6 miesięcy okresu przedłużonej obserwacji, natomiast 22 z 43 chorych (51,2%) ukończyło 60 miesięcy lub więcej.

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Tabela 10. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID) [15].

Punkt końcowy		Liczba pacjentów (odsetek) n/N (%)	
Kliniczna i laboratoryjna odpowiedź po 36 miesiącach		26/26 (100)	
Systemowe ustąpienie zapalenia**	12 miesięcy	12*/26 (46)	
	24 miesiące	13*/26 (50)	
	36 miesięcy	15*/26 (58)	
	60 miesięcy	13*/20 (65)	
Punkt końcowy		Wartość p; 36 miesięcy vs wartość początkowa#	Wartość p; 60 miesięcy vs 36 miesięcy#
Ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez rodziców i lekarza		<0,001	>0,05
Wskaźnik nasilenia objawów raportowanych przez pacjenta		<0,001	>0,05
Ocena nasilenia bólu dokonywana przez rodziców		<0,001	>0,05
Ocena stanu zdrowia/jakości życia (kwestionariusz CHAQ)		0,0016	>0,05
Wskaźnik opadania erytrocytów (ESR)		<0,001	>0,05
Białko C-reaktywne (CRP)		<0,001	>0,05
Surowiczy amyloid A (SAA)		<0,001	>0,05
Punkt końcowy		Wartość p; 36 miesięcy vs wartość początkowa#	Wartość p; 60 miesięcy vs wartość początkowa#
Wzrost u chorych z początkowym wynikiem tego parametru poniżej 3 centyla		0,018	0,021
Masa ciała u chorych z początkowym wynikiem tego parametru poniżej 3 centyla		<0,001	<0,001
Wskaźniki aktywnego zapalenia OUN	Liczba białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym	0,0026	0,0076

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



		0,0012	<0,001			
	Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego w momencie przeprowadzania punkcji					
		Okres leczenia i obserwacji				
	Punkt końcowy	Początek badania	36 miesięcy terapii anakinrą	Wartość p; 36 miesięcy vs wartość początkowa#	60 miesięcy terapii anakinrą	Wartość p; 60 miesięcy vs wartość początkowa#
	Wzmocnienie kontrastowe ślimakowe, n/N (%)	22/25 (88*)	14/25 (56*)	0,0078	10/19	0,031
	Wzmocnienie kontrastowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych, n/N (%)	10/26	3/26	0,039	1/20	0,016
	Tarcza zastoinowa, n/N (%)	22/26 (85*)	2/26 (8*)	<0,05*	1/20 (5*)	<0,05*
	Zapalenie przedniej błony naczyniowej oka, n/N (%)	11/26 (42*)	0/26 (0)	<0,05*	0/20 (0)	<0,05*
	Zapalenie tylnej błony naczyniowej oka, n/N (%)	2/26 (8*)	0/26 (0)	>0,05*	0/20 (0)	>0,05*
	Średnia dobową dawkę kortykosteroidów równoważną dawce prednizonu [mg/kg/dobę]; N=16	0,80	0,054	0,0052	0,033	0,021
	Dawka anakinry [mg/kg/dobę]	-	2-4,5	-	2-5	-
	Ilość białka w płynie mózgowo-rdzeniowym [mg/dl]	45,5	35,9	0,026	41,2	0,80
	Konieczność stosowania acetazolamidu, n/N (%)	-	13*/26 (50)	-	9*/20 (45)	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych. **Systemowe Ustąpienie zapalenia obserwowano u wszystkich pacjentów, jednak remisję i nawrót choroby obserwowano częściej u chorych podczas infekcji i stresu. #wartości podane w publikacji referencyjnej. OUN=ośrodkowy układ nerwowy.

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Odpowiedź kliniczna i laboratoryjna: U wszystkich chorych obserwowano kliniczną i laboratoryjną odpowiedź na leczenie, utrzymującą się w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Wyniki dotyczące: ogólnej oceny stanu zdrowia pacjenta dokonywanej przez rodziców i lekarza, wskaźnika codziennego nasilenia objawów raportowanych przez pacjenta, oceny nasilenia bólu dokonywanej przez rodziców oraz oceny stanu zdrowia/jakości życia (w oparciu o kwestionariusz CHAQ) uległy istotnej statystycznie poprawie po 36 miesiącach względem wartości początkowej i nie uległy istotnej statystycznie zmianie w ciągu dalszego okresu leczenia i obserwacji (60 miesięcy). Obserwowano postępujące zmniejszenie liczby stawów zajętych przez chorobę i stopniowe zwiększenie gęstości mineralnej kości [24]. Podobnie obserwowano istotny statystycznie spadek poziomu reaktantów ostrej fazy w okresie 36 miesięcy terapii, który utrzymywał się w długim okresie obserwacji (do 60 miesięcy) [15], [24]. Zaprzestanie terapii prowadziło do nawrotu objawów w ciągu kilku dni [23], [24].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID) [23], [24].

Punkt końcowy	Początek badania	3-6 miesiąc	Mediana 4,9 roku
Ocena nasilenia objawów (ang. <i>Daily Diary</i>); N=29	4,5	-	0,8
Poziom CRP (mg/l), mediana	51	-	4
Poziom SAA (mg/l), mediana	149	-	6
Zmiana nasilenia objawów względem wartości początkowej, mediana [95% CI]	-	-3,5 [-3,7; -3,3]; p<0,0001; N=29	-

CRP-białko C-reaktywne, SAA-surowiczy amyloid A.

Poprawa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: Wykazano istotny statystycznie spadek wskaźników aktywnego zapalenia ośrodkowego układu nerwowego po 36 i 60 miesiącach terapii względem wartości początkowej. Spośród 11/25 pacjentów z podniesionym poziomem leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym (>5 komórek/ml w badaniu metodą punkcji lędźwiowej) i 12 chorych z podniesionym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego w momencie przeprowadzania punkcji w 36. miesiącu terapii odpowiednio u 7 i 4 chorych wykazano prawidłowy poziom białka C-reaktywnego. Wśród pacjentów bez wzmocnienia kontrastowego w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych w badaniu MRI, leukocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym była obserwowana u 12 z 15 chorych (80%) przed rozpoczęciem terapii oraz u 6 z 9 pacjentów (31,8%) po 36 miesiącach leczenia anakinrą, co wskazuje, że metoda obrazowania MRI nie jest aż tak wrażliwa jak wyniki badań uzyskanych w ramach punkcji lędźwiowej w ocenie niebakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w tej populacji. Spośród 21 pacjentów u których obserwowano wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego na początku badania, u 18 wykazano spadek tego parametru w 36 i 60 miesiącu terapii. Nie obserwowano znaczącego pogorszenia w zakresie: poziomu leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym, ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego w momencie przeprowadzania punkcji oraz ilości

białka w płynie mózgowo-rdzeniowym w okresie leczenia od 36 do 60 miesięcy. Siedmiu z 9 chorych z podniesionym poziomem leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz 9 z 10 pacjentów z podniesionym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego w momencie przeprowadzania punkcji w 36. miesiącu terapii, osiągnęło poprawę w zakresie powyższych parametrów w 60. miesiącu leczenia wskutek zwiększenia dawki anakinry. Spośród 5 chorych z podniesionym poziomem leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym w 60. miesiącu terapii, 3 otrzymywało maksymalną dawkę leku wynoszącą 5 mg/kg masy ciała/dobę. Poprawa z zakresu takich parametrów jak: wzmocnienie kontrastowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych w badaniu MRI, poziom albumin i wskaźnik albuminowy, bez zmian we wskaźniku IgG w 36. i 60. miesiącu terapii sugerują poprawę szczelności bariery krew-mózg podczas leczenia (odpowiednio $p=0,0044$ oraz $p=0,016$). Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w ilorazie inteligencji IQ po 36 i 60 miesiącach terapii względem wartości początkowej [15], [17].

Poprawa słuchu: Raportowano poprawę słuchu w 30% uszu badanych chorych, progresja utraty słuchu została wstrzymana u większości pacjentów. W uszach pacjentów, u których obserwowano pogorszenie po 36 miesiącach leczenia (9 z 44 uszu), utrata słuchu była obecna już w momencie włączenia do badania. W dalszym okresie obserwacji raportowano pogorszenie w 4 dodatkowych uszach pacjentów. Chorzy, u których nastąpiło pogorszenie słuchu charakteryzowali się wyższym średnim poziomem białka C-reaktywnego podczas pierwszych 36 miesięcy terapii (1,68 vs 0,89; $p=0,0172$) oraz zapaleniem ucha wewnętrznego manifestującym się wzmocnieniem kontrastowym ślimakowym w badaniu MRI, względem tych u których pogorszenia nie obserwowano ($0,478 \pm 0,104$ vs $1,229 \pm 0,284$; $p=0,0161$). U 3 spośród 4 pacjentów poniżej 20. miesiąca życia, u których wykazano wzmocnienie kontrastowe w obrębie ucha środkowego w momencie włączenia do badania, nastąpiło ustąpienie analizowanego parametru w badaniu MRI w analizowanym okresie obserwacji [15], [17]. Przeprowadzono również ocenę audiologiczną słuchu pacjentów pediatrycznych (N=12, mediana okresu obserwacji 60 miesięcy) oraz dorosłych (N=9, mediana okresu obserwacji 54 miesiące) analizowanych w ramach badania 03-AR-0298. Audiogram wykonany techniką audiometrii tonalnej (4F-PTA) oceniano na czterech częstotliwościach (0,5/1/2/4 kHz), zarówno na podstawie przewodzenia dźwięku w powietrzu, jak i poprzez kosteczki słuchowe, ucha lepiej słyszącego oraz ucha z pogorszonym słyszeniem. Zmiany longitudinalne w audiometrii tonalnej oszacowano w modelu mieszanym dla powtórzonych pomiarów. Średnia (\pm SD) wartość w audiometrii tonalnej (4F-PTA) w lepiej słyszącym uchu na początku badania wynosiła $27,6 \pm 19,6$ dB utraty słuchu w populacji dzieci i $53,5 \pm 32,2$ dB utraty słuchu u dorosłych. Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie tego parametru w okresie 5 lat leczenia, w obydwu analizowanych subpopulacjach (zmiana po 5 latach względem wartości początkowej wynosiła: $-1,0$ [95% CI: $-8,6$; $6,6$] dB utraty słuchu w grupie dzieci i $2,7$ [95% CI: $-2,1$; $7,5$] w grupie dorosłych). Podobne rezultaty uzyskano oceniając słuch w

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skórno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



gorzej słyszającym uchu oraz analizując obydwoje uszu. Stabilizację słuchu podczas leczenia anakinrą obserwowano również u niemowląt [22].

Poprawa stanu zapalnego w oku: Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie zapalenia spojówek i tarczy zastoinowej w badaniu oka po 36 miesiącach terapii, która utrzymywała się w okresie 60 miesięcy. Ostrość widzenia i widzenie obwodowe uległo poprawie lub stabilizacji u większości pacjentów w okresie 5 lat leczenia anakinrą. U jednego chorego zaobserwowano pogorszenie ostrości widzenia, u dwóch pozostałych wykazano pogorszenie widzenia obwodowego bez klinicznych objawów zapalenia wewnątrzgałkowego, wszyscy trzej chorzy mieli poważną atrofię nerwu wzrokowego na początku badania [15], [17].

Zmiany kostne: Pomimo zastosowanego leczenia anakinrą, zmiany kostne uległy dalszemu pogorszeniu. U 4 pacjentów z otwartymi płytkami wzrostowymi w momencie rozpoczęcia badania, średnia objętość zmian kostnych wzrosła w przeciągu 3, 12 i 36 miesięcy ($p < 0,05$ dla wszystkich analiz). Nie obserwowano natomiast wystąpienia nowych zmian patologicznych w kościach podczas terapii anakinrą [15]. U 24 pacjentów analizowanych w ramach pomiaru gęstości kości, wykazano, że 54,1% początkowo nieprawidłowych wyników dotyczących pomiaru gęstości kości unormowało się w trakcie 60 miesięcy leczenia anakinrą, podczas gdy 8,8% początkowo prawidłowych wyników uległo pogorszeniu [20].

Wpływ mutacji w genie *CIAS1*: Nie obserwowano wpływu obecności mutacji w genie *CIAS1* na odpowiedź na zastosowane leczenie, jak również na dawkę anakinry [15]. Leczenie anakinrą w okresie do 5 lat stabilizowało utratę słuchu u pacjentów z NOMID/CINCA bez względu na różne mutacje w genie *CIAS1* [20].

Stosowanie kortykosteroidów: Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy zmniejszył się z 47,1% na początku badania do 33,3% w 60. miesiącu terapii. W grupie chorych stosujących kortykosteroidy na początku badania dawka równoważna dawce prednizonu wynosząca 0,76 mg/kg w momencie rozpoczęcia badania zmniejszyła się do 0,15 mg/kg po 6 miesiącach; 0,08 mg/kg po 36 i 0,05 mg/kg po 60 miesiącach terapii anakinrą [18], [19].

Badanie Neven i wsp. 2010

W badaniu Neven i wsp. 2010 przedstawiono wyniki długoterminowego stosowania anakinry w populacji pacjentów z CINCA/NOMID (26-42 miesięcy) [26].

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 12. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [26]*.

Punkt końcowy		Pacjent										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Przed zastosowaniem anakinry	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	+	+	+	+	+	+	+\$	+	+	+	
	Tarcza zastoinowa	++	++	++	+++	+ +	++	-\$	+++	-	-	
	Zmiany wykazane w MRI mózgu	Zmiany w istocie białej	+	+	-	+	-	+	NA	-	NA	NA
		Mikroangiopatia jądra podstawnego	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	NA
		Wentrikulomegalia /atrofia mózgu	-/-	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	NA	+/-	-/-	-/-
Po zastosowaniu anakinry (ostatnia wizyta)	Dobowa dawka anakinry (mg/kg)	2	1	1	2	2	2	3	3	6	10	
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	poprawa	stabilizacja	-	poprawa	NA	stabilizacja	+\$	-	-	-	
	Tarcza zastoinowa	-	+	-	-	-	-	-\$	-	-	-	
	Zmiany wykazane w MRI mózgu	Zmiany w istocie białej	poprawa	NA	-	poprawa	NA	NA	NA	-	NA	NA
		Mikroangiopatia jądra podstawnego	poprawa	NA	poprawa	poprawa	NA	NA	NA	poprawa	NA	NA
	Wentrikulomegalia /atrofia mózgu	-/-	NA	-/-	stabilizacja	NA	NA	NA	stabilizacja	NA	NA	
Całkowite ustąpienie objawów klinicznych choroby (wysypka, gorączka, ból stawów i mięśni) w okresie 24 godzin od podania leku		Tak							Dopiero po zwiększeniu dawki leku		Pacjent doświadczał epizodów wysypki podczas infekcji wirusowych	

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Trwałe ustąpienie objawów klinicznych choroby	Tak (mediana 31 miesięcy)	Nawrót choroby po 1 roku leczenia, uzyskano całkowitą poprawę wskutek zwiększenia dawki	Tak (mediana 31 miesięcy)	Tak (mediana 34 miesiące)	Tak (mediana 30 miesięcy)
Spadek poziomu markerów stanu zapalnego (CRP, ESR, SAA i neutrofile) w okresie 1. miesiąca od podania leku	Tak			Po dostosowaniu dawki	
Trwały spadek poziomu markerów stanu zapalnego	Tak				

*zmiany wykazane w MRI mózgu obejmowały leukomalację okołokomorową zobrazowaną sekwencją FLAIR oraz nieprawidłowe rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych w jądrze podstawnym po wstrzyknięciu gadolinu. NA-nie oceniano. (-) brak, (+) łagodne nasilenie, (++) umiarkowane nasilenie, (+++)ciężkie nasilenie. \$ w wieku 2 lat umieszczono dren do jamy brzusznej (tzw. układ zastawkowy komorowo-otrzewnowy), z powodu dużego nadciśnienia śródczaszkowego i wielkogłowia. CRP-białko C-reaktywne, SAA – surowiczy amyloid A, ESR-wskaźnik opadania erytrocytów.

Zwiększenie dawki leku: Główne przyczyny konieczności zwiększenia dawki anakinry związane były z zajęciem układu nerwowego (ból głowy i/lub tarcza zastoinowa i/lub nieprawidłowe wyniki badań płynu rdzeniowo-mózgowego) u 5 chorych oraz przewlekłe podniesiony poziom markerów stanu zapalnego (N=3). U dwóch pacjentów dawki zostały podniesione z powodu nieustępowania objawów klinicznych choroby i wysokiego poziomu markerów stanu zapalnego [26].

Zmiany stawowe: U jednego pacjenta nie obserwowano poprawy pomimo zastosowania anakinry w zakresie artropatii przerostowej, podczas terapii następowało powolne pogorszenie w zakresie tego punktu końcowego [26].

Objawy neurologiczne: Po 6 miesiącach leczenia anakinrą ból głowy ustąpił całkowicie u 3 z 7 chorych, u pozostałych 4 zmniejszyła się częstotliwość jego występowania i nasilenie. Poziom białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym zmniejszył się istotnie statystycznie u wszystkich analizowanych pacjentów ($p=0,045$) względem wartości początkowej (N=6). Obserwowano również nieistotny statystycznie spadek poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym. U jednego chorego wykazano całkowitą normalizację parametrów ocenianych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Tarcza zastoinowa unormowała się u 3 chorych i uległa poprawie u kolejnych 4. Nie obserwowano poprawy w zakresie opóźnienia umysłowego. Zastosowanie anakinry prowadziło do ustąpienia drażliwości obecnej u dwóch chorych na początku badania oraz szybką poprawę w zakresie parametrów ocenianych w płynie mózgowo-rdzeniowym (3 miesiące) z ich całkowitą normalizacją po 12 miesiącach, u jednego z chorych rozwinęło się łagodne opóźnienie umysłowe [26].

Objawy neurosensoryczne: Spośród 8 starszych pacjentów raportowano osłabienie słuchu na początku badania. U 4 chorych zastosowane leczenie anakinrą ustabilizowało powyższy parametr, a u jednego pacjenta obserwowano trwałą poprawę. Ostrość wzroku nie zmieniła się u chorych, natomiast unormowały się zaburzenia związane z ubytkiem pola widzenia raportowane u 4 chorych na początku badania [26].

Wzrost i masa ciała: Mediana tempa wzrostu poprawiła się z 3 cm/rok (zakres: 0,5-4,5) przed leczeniem do 7 cm/rok (zakres: 4-7,5) po roku i 7 cm/rok (zakres: 2-8,5) po 2 latach leczenia anakinrą (N=5). Wszyscy chorzy przybierali na wadze, obserwowano też wzrost wskaźnika masy ciała (BMI). U dwóch chorych rozwinęła się nadwaga. Raportowano również przywrócenie wtórnego braku miesiączki u pacjentki w wieku 20 lat [26].

Amyloidoza: Dwóch chorych raportowało występowanie amyloidozy na początku badania. U jednego chorego stwierdzono nieprawidłowy wskaźnik przesączania, który nie uległ poprawie w okresie 38 miesięcy terapii, pomimo normalizacji poziomu surowiczego amyloidu A po 6 miesiącach leczenia. U

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



pacjenta nie rozwinął się białkomocz. U drugiego chorego nastąpiła poprawa w zakresie białkomoczu (8,5 g/24 godziny w momencie rozpoczęcia badania do 0,45 g/24 godziny po roku terapii). Poziom surowiczego amyloidu A unormował się po 6 miesiącach leczenia, albuminemia unormalizowała się po roku terapii [26].

5.2.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU NOWORODKOWEJ ZAPALNEJ CHOROBY WIELOUKŁADOWEJ (ANG. NEONATAL-ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE; CINCA/NOMID)

Badanie o akronimie 03-AR-0298, Goldbach-Mansky i wsp. 2006 [12] (okres leczenia i obserwacji: 6 miesięcy)

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID) [12].

Punkt końcowy	Anakinra; N=18 n* (%)
Konieczność przerwania leczenia	0 (0)
Reakcje w miejscu wkłucia	8 (44)
Infekcje dróg oddechowych	15 (83)
Infekcje dróg moczowych	2 (11)
Biegunka	1 (6)

*liczba pacjentów.

U żadnego z pacjentów nie wystąpiła konieczność przerwania leczenia anakinrą. Zlokalizowane zaczerwienienie i czasami bolesna reakcja w miejscu wkłucia wystąpiła u 8 pacjentów (44%) i ustąpiła samoistnie u wszystkich chorych w przeciągu 6 tygodni. Raportowane działania niepożądane podczas terapii obejmowały: infekcje górnych dróg oddechowych u 15 pacjentów, infekcje dróg moczowych u 2 chorych oraz biegunkę (niebakteryjną) prowadzącą do odwodnienia i w konsekwencji wymagającą przyjęcia do szpitala u 1. chorego [12].

Kontynuacja badania o akronimie 03-AR-0298, Sibley i wsp. 2012 [15], (okres leczenia i obserwacji 36-60 miesięcy), [16] (okres leczenia i obserwacji do 5 lat)

Zastosowanie maksymalnej dawki anakinry (5 mg/kg masy ciała/dobę) było konieczne u 4 z 20 pacjentów w okresie leczenia wynoszącym 5 lat. Podczas okresu leczenia wynoszącego 148,1 pacjentolat nie obserwowano działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku, jednak często występowały: wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego i infekcje dróg moczowych. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy zastosowaniem

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



wyższej dawki leku >2,5 mg/kg masy ciała/dobę a częstszym występowaniem działań niepożądanych. Żaden z pacjentów nie zaprzestał terapii anakinrą nawet podczas infekcji. Obserwowano wystąpienie 6 ciężkich działań niepożądanych, prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem: 2 przypadki zakażenia ran oraz po jednym przypadku: zespołu aktywacji makrofagów, pourazowego roposteku, zawrotów głowy i zapalenia żołądka i jelit [15].

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [15].

Punkt końcowy	Anakinra w niskiej dawce ($\leq 2,5$ mg/kg/dobę)*	Anakinra w wysokiej dawce ($> 2,5$ mg/kg/dobę)*
Pacjentolata	69,21	78,89
Zaburzenia alergologiczne/hematologiczne		
Obrzęk naczynioruchowy	1	0
Świąd	0	1
Zespół aktywacji makrofagów	0	1
Zaburzenia kardiologiczne**		
Ból w klatce piersiowej	5	3
Zaburzenia dermatologiczne		
Reakcja w miejscu wkłucia	10	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe***		
Dyskomfort w jamie brzusznej	10	14
Nudności/wymioty	11	10
Owrzodzenia jamy ustnej	5	0
Zaparcia	1	3
Ogólne#		
Uraz	7	5
Złe samopoczucie	19	17
Zawroty głowy	6	4
Zabiegi chirurgiczne	4	5
Zaburzenia chodu	1	3
Hipoestezja	1	3
Zaburzenia snu	2	5
Zespół popunkcyjny	4	0
Przekrwienie błony śluzowej nosa	16	17
Krwawienie z nosa	4	1
Choroby infekcyjne##		
Zapalenie tkanki łącznej	6	1
Zakażenia grzybicze skóry	3	3
Infekcje ucha	17	16
Nieżyt żołądka i jelit	12	11
Zapalenie płuc###	0	5
Zapalenie zatok	14	10
Infekcje górnych dróg oddechowych	58	62
Infekcje dróg moczowych	12	4
Paciorkowe zapalenie gardła	3	3

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Punkt końcowy	Anakinra w niskiej dawce ($\leq 2,5$ mg/kg/dobę)*	Anakinra w wysokiej dawce ($> 2,5$ mg/kg/dobę)*
Zaburzenia laboratoryjne[^]		
Anemia	2	0
Eozynofilia	2	0
Hiponatremia	2	0
Wysoki poziom azotu mocznika	2	0
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	2	0
Zaburzenia ze strony oka^{^^}		
Oczopląs	0	2
Zaburzenia płucne^{^^^}		
Duszność	3	0
Potencjalne objawy CINCA/NOMID&		
Ból mięśniowo-szkieletowy	71	47
Ból głowy	30	58
Gorączka	6	28
Pokrzywka	3	1
Zapalenie spojówek	9	24
Wysypka	27	32

*liczba działań niepożądanych raportowanych u wszystkich pacjentów; nie podano liczebności grup przyjmujących anakinrę w wysokiej i niskiej dawce. **Inne objawy kardiologiczne obejmowały cewnikowanie serca u 1 pacjenta otrzymującego niską dawkę anakinry (NDA) oraz tachykardię zatokową u 1 pacjenta otrzymującego NDA i 1 pacjenta otrzymującego wysoką dawkę anakinry (WDA). ***Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe obejmowały wzdęcia u 1 pacjenta otrzymującego NDA. #Inne objawy ogólne obejmowały ukąszenia przez stawonogi, moczenie, dysfonię/świsł krtaniowy i nietrzymanie stolca każde występujące u 2 pacjentów otrzymujących NDA oraz deficyty uwagi, nieświeży oddech, zespół cieśni nadgarstka, drgawki, torbiele, zmniejszony apetyt, zmiany patologiczne w obrębie narządów płciowych, alergię na mleko, kamień nerkową, zaburzenia ze strony penisa, zespół niespokojnych nóg, zakrzepowe zapalenie żył i zwiększenie masy ciała każde występujące u 1 pacjenta otrzymującego NDA; wrastanie paznokci u 2 pacjentów otrzymujących WDA oraz ukąszenia przez stawonogi, niedosłuch, obrzęk obwodowy i dysfonia/świsł krtaniowy każde występujące u 1 pacjenta otrzymującego WDA. ##Inne choroby infekcyjne obejmowały jęczmień na oku u 2 pacjentów oraz ropień w obrębie jamy brzusznej, zakażenie oczu i histiocytozę hemofagocytarną każde występujące u 1 pacjenta otrzymującego NDA oraz opryszczkę jamy ustnej, szkarlatynę i wirusowe aseptyczne zapalenie opon mózgowych każde występujące u 1 pacjenta otrzymującego WDA. ###Pięć przypadków zapalenia płuc wystąpiło u 3 chorych. ^ Inne zaburzenia laboratoryjne obejmowały obniżoną liczbę retikulocytów, neutropenię, niski poziom magnezu, zaburzenia poziomu wodorowęglanów, podniesienie poziomu aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wzrost stężenia bilirubiny, zwiększenie poziomu białka całkowitego w surowicy krwi, krwimocz, białkomocz, ketonurię, cukromocz oraz niedoczynność tarczycy każde występujące u 1 pacjenta otrzymującego NDA. ^^Inne zaburzenia ze strony oka obejmowały obrzęk oka, jaskrę i niewyraźne widzenie każde występujące u 1 pacjenta otrzymującego NDA oraz kurz powiek, świąd oka i zaburzenia widzenia każde występujące u 1 pacjenta otrzymującego WDA. ^^Inne zaburzenia płucne obejmowały nadreaktywność oskrzeli występującą u 1 pacjenta otrzymującego NDA. & Potencjalne objawy NOMID obejmowały obrzęk stawów występujący u 1 pacjenta otrzymującego NDA.

W referencjach [16], [16a] podano wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania anakinry u pacjentów z zespołem CINCA/NOMID włączonych do badania o akronimie 03-AR-0298, w którym całkowita ekspozycja pacjentów na anakinrę wynosiła 159,8 pacjentolat (128,0 pacjentolat dla dawek leku 1-3,5 mg/kg masy ciała/na dobę i 31,9 pacjentolat dla dawek leku $\geq 3,5$ mg/kg masy ciała/na dobę).

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 15. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [16].

Punkt końcowy	Liczba pacjentów, n (%)	Liczba działań niepożądanych	Nasilenie działań niepożądanych, n (%)		
			łagodne	umiarkowane	poważne
Działania niepożądane ogółem	41 (95,3)	1233	1060 (86,0)	159 (12,9)	14 (1,1)
Działania niepożądane raportowane u ≥5 pacjentów					
Ból głowy	21 (48,8)	115	99 (86,1)	16 (13,9)	-
Ból stawów	18 (41,9)	133*	121 (91,0)	11 (8,3)	-
Gorączka	17 (39,5)	51	43 (84,3)	8 (15,7)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	17 (39,5)	48	39 (81,3)	8 (16,7)	1 (2,1)
Zapalenie nosogardzieli	15 (34,9)	40	39 (97,5)	1 (2,5)	-
Wysypka	14 (32,6)	51	44 (86,3)	7 (13,7)	-
Przekrwienie oka	12 (27,9)	35*	33 (94,3)	1 (2,9)	-
Zapalenie zatok	12 (27,9)	28	23 (82,1)	5 (17,9)	-
Infekcja ucha	11 (25,6)	23	20 (87,0)	3 (13,0)	-
Zapalenie ucha środkowego	11 (25,6)	20	14 (70,0)	6 (30,0)	-
Zmęczenie	10 (23,3)	27	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)
Biegunka	10 (23,3)	16	15 (93,8)	1 (6,3)	-
Ból gardła	9 (20,9)	27	22 (81,5)	4 (14,8)	1 (3,7)
Ból w kończynach	9 (20,9)	27	26 (96,3)	1 (3,7)	-
Kaszel	9 (20,9)	19	18 (94,7)	1 (5,3)	-
Reakcje w miejscu podania	8 (18,6)	12	8 (66,7)	4 (33,3)	-
Ból szyi	8 (18,6)	11	10 (90,9)	1 (9,1)	-
Wymioty	7 (16,3)	25	21 (84,0)	4 (16,0)	-
Ból płców	7 (16,3)	22	18 (81,8)	4 (18,2)	-
Zapalenie żołądka i jelit	7 (16,3)	8*	4 (50,0)	3 (37,5)	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa	6 (14,0)	14	14 (100)	-	-
Nudności	6 (14,0)	14	12 (85,7)	2 (14,3)	-
Ból brzucha	6 (14,0)	11	11 (100,0)	-	-
Zaburzenia snu	6 (14,0)	10	9 (90,0)	1 (10,0)	-
Infekcje dróg moczowych	6 (14,0)	10	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Punkt końcowy	Liczba pacjentów, n (%)	Liczba działań niepożądanych	Nasilenie działań niepożądanych, n (%)		
			łagodne	umiarkowane	poważne
Infekcja wirusowa przewodu pokarmowego	6 (14,0)	8	8 (100,0)	-	-
Infekcje wirusowe	6 (14,0)	8	6 (75,0)	2 (25,0)	-
Pogorszenie stanu ogólnego	5 (11,6)	7	5 (71,4)	2 (28,6)	-
Upadek	5 (11,6)	6	5 (83,3)	1 (16,7)	-
Zapalenie płuc	5 (11,6)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	-
Zespół popunkcyjny	5 (11,6)	5	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)

*dla jednego z raportowanych działań niepożądanych brak informacji na temat jego nasilenia.

W okresie leczenia do 5 lat nie raportowano zgonów lub rezygnacji z terapii anakinrą z powodu działań niepożądanych. Najczęściej raportowane działania niepożądane charakterystyczne były dla typowych objawów CAPS (ból głowy, ból stawów, gorączka, wysypka), dodatkowo występowały infekcje. Stopień nasilenia 86% raportowanych działań niepożądanych określony został jako łagodny, częstość ich występowania była największa podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia. Wskaźnik występowania działań niepożądanych wyniósł 7,7/pacjentorok. Nie raportowano wpływu takich czynników jak: dawka leku (1-3,5 mg/kg masy ciała/na dobę vs $\geq 3,5$ mg/kg masy ciała/na dobę), płęć lub mutacja w genie *CIAS* na częstotliwość występowania działań niepożądanych [16].

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID) – ciężkie działania niepożądane [16].

Punkt końcowy	Liczba pacjentów, n/N (%)	Liczba działań niepożądanych
Ciężkie działania niepożądane	14/43 (32,6)	24
Poszczególne ciężkie działania niepożądane*		
Zespół popunkcyjny	4/43 (9,3)	4
Zapalenie płuc	3/43 (7,0)	3
Zapalenie żołądka i jelit	2/43 (4,7)	2
Cewnikowanie serca	1/43 (2,3)	1
Zapalenie tkanki łącznej	1/43 (2,3)	1

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Liczba pacjentów, n/N (%)	Liczba działań niepożądanych
Zakażenie rany	1/43 (2,3)	1
Ból w klatce piersiowej	1/43 (2,3)	1
Zapalenie błony naczyniowej oka	1/43 (2,3)	1
Zespół aktywacji makrofagów	1/43 (2,3)	1
Pooperacyjne zakażenie rany	1/43 (2,3)	1
Pogorszenie stanu ogólnego	1/43 (2,3)	1
Zapalenie opon mózgowych wywołane enterowirusami	1/43 (2,3)	1
Bakteryjne zapalenie stawów	1/43 (2,3)	1
Bakteryjne zapalenie węzłów chłonnych	1/43 (2,3)	1
Zapalenie ucha środkowego	1/43 (2,3)	1
Urazowe nakłucie łędźwiowe	1/43 (2,3)	1
Drgawki	1/43 (2,3)	1
Zapalenie zatok	1/43 (2,3)	1

* U jednego pacjenta mogło wystąpić więcej niż jedno działanie niepożądane.

Podczas trwania badania raportowano 24 ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u 14 pacjentów. Większość ciężkich działań (n=21) wystąpiła podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia anakinrą i obejmowała infekcje (głównie zapalenie płuc oraz żołądka i jelit). Wszystkie ciężkie działania niepożądane ustąpiły podczas trwania badania [16].

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) – reakcje w miejscu podania [16].

Punkt końcowy	Liczba działań niepożądanych				
	miesiąc 0-6	miesiąc 6-12	drugi rok	lata 3-5	ogółem
Reakcje w miejscu wkłucia	11	-	1	-	12
Rumień w miejscu podania	1	-	1	-	2
Wysypka w miejscu podania	-	-	1	-	1

5.2. Analiza efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID) zwanej też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA)



Punkt końcowy	Liczba działań niepożądanych				
	miesiąc 0-6	miesiąc 6-12	drugi rok	lata 3-5	ogółem
Wyprysk w miejscu podania	1	-	-	-	1
Reakcje w miejscu szczepienia	-	1	-	-	1
Ogółem	13	1	3	-	17

W badaniu raportowano wystąpienie 17 reakcji w miejscu podania u 10 pacjentów. Większość powyższych reakcji (65%) wystąpiła podczas pierwszego miesiąca leczenia a 76% reakcji w miejscu podania obserwowano podczas pierwszych 6 miesięcy terapii [16].

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID) – infekcje [16].

Punkt końcowy	Liczba pacjentów, n (%)	Liczba działań niepożądanych
Infekcje górnych dróg oddechowych	17 (39,5)	48
Zapalenie nosogardzieli	15 (34,9)	40
Zapalenie zatok	12 (27,9)	28
Infekcja ucha	11 (25,6)	23
Zapalenie ucha środkowego	11 (25,6)	20
Zapalenie żołądka i jelit	7 (16,3)	8
Infekcja wirusowa przewodu pokarmowego	6 (14,0)	8
Infekcje dróg moczowych	6 (14,0)	10
Infekcje wirusowe	6 (14,0)	8
Zapalenie płuc	5 (11,6)	6
Zapalenie oskrzeli	4 (9,3)	6
Zapalenie przewodu pokarmowego	3 (7,0)	3

Punkt końcowy	Liczba pacjentów, n (%)	Liczba działań niepożądanych
Jęczmień	3 (7,0)	3
Zapalenie ucha zewnętrznego	3 (7,0)	3
Zapalenie gardła	3 (7,0)	4
Zapalenie tkanki łącznej	2 (4,7)	2
Zapalenie pęcherza	2 (4,7)	6
Infekcje związane z urządzeniem (ang. <i>device related infection</i>)	2 (4,7)	3
Ostre zapalenie ucha środkowego	2 (4,7)	2
Zapalenie gardła wywołane streptokokami	2 (4,7)	6
Infekcje ogółem	37 (86,0)	273

W badaniu raportowano 273 infekcje, których doświadczyło 37 pacjentów (86%), co odpowiada wskaźnikowi 1,7 infekcji na pacjentorok. Do najczęstszych zakażeń należały infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli [16].

Badanie Neven i wsp. 2010 [26] (okres leczenia i obserwacji 26-42 miesiące).

Jedynymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas długoterminowej terapii anakinrą były łagodne reakcje w miejscu wkłucia, które stopniowo ulegały osłabieniu u chorych. Nie obserwowano występowania poważnych infekcji w tym czasie [26].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU MUCKLE-WELLSA (ANG. MUCKLE-WELLS SYNDROME; MWS)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, opublikowane, prospektywne badanie opisowe (seria przypadków), dotyczące oceny efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS); badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011. Badanie opisano w publikacji pełnotekstowej [27].

Do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27] włączono 12 pacjentów (7 dorosłych i 5 dzieci) z aktywnym zespołem Muckle-Wellsa (MWS) oraz mutacją w eksonie 3. genu *CIAS1*. Chorzy otrzymywali anakinrę w dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. U dzieci z przewlekłą chorobą, dawka anakinry była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała/dobę. Mediana czasu leczenia anakinrą wynosiła 11 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy), mediana obserwacji 51 miesięcy (zakres: 22-114).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27].

Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu dotyczącym zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS): Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27].

Punkt końcowy
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]
Skuteczność kliniczna
Pierwszorzędowe punkty końcowe założone przez Autorów badania
Odpowiedź na zastosowane leczenie po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii, jako ocena w skali DAS (ang. <i>Disease Activity Score</i> , wskaźnik aktywności choroby) wynosząca <10. Skala DAS ocenia aktywną chorobę MWS w zakresie 10 domen (9 domen odzwierciedla objawy ze strony poszczególnych narządów jak: gorączka, ból głowy, objawy ze strony oczu, osłabienie słuchu, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, objawy ze strony nerek, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, wysypka; 10. domena odzwierciedla całkowitą ocenę objawów dokonywaną przez pacjenta). Skala DAS służąca ocenie nasilenia objawów MWS przyznaje 0, 1 lub 2 punkty każdej z domen: 2 punkty dla poważnego nasilenia objawów, 1 punkt oznacza łagodne objawy, 0 punktów brak objawów (maksymalny wynik 20 punktów). Całkowity wynik poniżej 10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów, powyżej 10 punktów poważne nasilenie objawów.
Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy
Odpowiedź na zastosowane leczenie w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy), jako ocena w skali DAS wynosząca <10.
Ocena występowania objawów w zakresie 10 domen skali DAS u poszczególnych pacjentów po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii oraz w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy).
Całkowita ocena aktywności choroby (nasilenia objawów) dokonywana przez pacjenta i lekarza po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii oraz w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy), przy użyciu 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej, gdzie 0 oznacza brak aktywności choroby a 10 oznacza maksymalne jej nasilenie.
Całkowita ocena sprawności dokonywana przez pacjenta po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii oraz w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy) przy użyciu 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej, gdzie 0 oznacza brak sprawności, a 10 najlepszą możliwą ocenę sprawności.
Ogólna ocena nastroju dokonywana przez pacjenta po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii oraz w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy) przy użyciu 3-punktowej skali Likerta, gdzie 1 oznacza najlepszy nastrój, a 3 najgorszy możliwy nastrój.
Ocena powikłań choroby MWS – amyloidozy i opóźnienia dojrzewania.
Ocena poziomu reaktantów ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (ang. <i>Serum Amyloid A; SAA</i>), białka C-reaktywnego (ang. <i>C-Reactive Protein; CRP</i>) wskaźnika opadania erytrocytów (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR</i> ; inaczej odczyn Biernackiego - OB) po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii oraz w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy).
Profil bezpieczeństwa.

Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (dawka 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę u pacjentów ważących ≥40 kg, zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała/dobę u dzieci z przewlekłą chorobą) w badaniu [27] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU MUCKLE-WELLSA (ANG. *MUCKLE-WELLS SYNDROME; MWS*)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej anakinry na podstawie badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27] dotyczące aktywności i nasilenia objawów choroby MWS, oceniane po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii anakinrą oraz w długoterminowym okresie leczenia (mediana 11 miesięcy; zakres: 5-14 miesięcy).

Tabela 20. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*, MWS) [27].

Punkt końcowy	Okres badania			Wartość p*	
	Wartość na początku badania	Po upływie 2 tygodni	Ostatnia wizyta**	dla porównania 2 tygodnie vs wartość początkowa	dla porównania ostatnia wizyta vs wartość początkowa
N=12; n (%)					
Objawy ogólnoustrojowe – gorączka	6 (50)	0 (0)	1 (8)	0,03	0,02
Ból głowy	10 (83)	2 (17)	1 (8)	0,008	0,0004
Objawy związane z okiem ogółem	12 (100)	1 (8)	4 (33)	<0,0001	0,008
Zapalenie spojówek	11 (92)	1 (8)	4 (33)	0,002	0,04
Zapalenie błony naczyniowej oka	2 (17)	0 (0)	1 (8)	>0,05	>0,05
Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (tarcza zastoinowa)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
Niedosłuch odbiorczy	10 (83)	10 (83)	9 (75)	>0,05	>0,05
Owrzodzenie jamy ustnej	10 (83)	1 (8)	1 (8)	0,004	0,004
Ból brzucha	6 (50)	3 (25)	1 (8)	>0,05	>0,05
Choroba nerek ogółem	9 (75)	4 (33)	3 (25)	>0,05	0,03
Białkomocz	7 (58)	4 (33)	2 (17)	>0,05	>0,05
Hematuria	2 (17)	0 (0)	0 (0)	>0,05	>0,05
Niewydolność nerek	1 (8)	1 (8)	1 (8)	>0,05	>0,05
Objawy mięśniowo-szkieletowe ogółem	12 (100)	0 (0)	3 (25)	<0,0001	0,004
Ból stawów	12 (100)	0 (0)	3 (25)	<0,0001	0,004
Zapalenie stawów	8 (67)	0 (0)	0 (0)	0,008	0,008
Ból mięśni	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0,03	0,03
Objawy skórne ogółem	8 (67)	1 (8)	2 (17)	0,02	0,04
Wysypka rumieniowa	8 (67)	1 (8)	2 (17)	0,02	0,04
Wysypka indukowana zimnem	1 (8)	0 (0)	0 (0)	>0,05	>0,05
Powikłania – amyloidoza	2 (17)	1 (8)	1 (8)	ND	ND
Opóźnienie dojrzewania	1 (8)	1 (8)	0 (0)	ND	ND
Średnia ± SD					

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Okres badania			Wartość p*	
	Wartość na początku badania	Po upływie 2 tygodni	Ostatnia wizyta**	dla porównania 2 tygodnie vs wartość początkowa	dla porównania ostatnia wizyta vs wartość początkowa
Ocena nasilenia MWS w skali DAS	12,8 ± 2,2	3,2 ± 1,0	3,9 ± 3,2	0,0005	<0,0001
Całkowita ocena aktywności choroby dokonywana przez pacjenta przy użyciu 10-centymetrowej skali VAS	6,3 ± 2,0	2,8 ± 1,6	2,5 ± 0,8	0,0005	<0,0001
Ogólna ocena nastroju dokonywana przez pacjenta przy użyciu 3-punktowej skali Likerta	2,2 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,5	0,03	0,0004
Całkowita ocena sprawności dokonywana przez pacjenta przy użyciu 10-centymetrowej skali VAS	5,9 ± 2,1	8,2 ± 1,6	8,3 ± 1,2	>0,05	0,01
Całkowita ocena aktywności choroby dokonywana przez lekarza przy użyciu 10-centymetrowej skali VAS	7,3 ± 1,1	1,9 ± 1,3	1,9 ± 1,1	0,0005	<0,0001

* wartości podane w publikacji referencyjnej. ** Mediana czasu leczenia anakinrą wszystkich 12 pacjentów wynosiła 11 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy). MWS – ang. *Muckle-Wells Syndrome*; zespół Muckle-Wellsa. DAS – ang. *Disease Activity Score*, wskaźnik aktywności choroby. VAS – ang. *Visual Analog Scale*; wizualna skala analogowa. ND – nie oceniano. NA – nie dotyczy.

Ocena aktywności choroby: Wszystkich 12 pacjentów osiągnęło założony przez Autorów pierwszorzędowy punkt końcowy badania po 2 tygodniach leczenia anakinrą. Dobrą odpowiedź na leczenie, raportowaną jako kontrolę aktywności choroby – wynik wskaźnika kontroli choroby w skali DAS wynoszący <10 (dla MWS), stwierdzono u wszystkich pacjentów po 2 tygodniach terapii i u 92% chorych w długim okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy). U jednego pacjenta obserwowano nawrót choroby z wynikiem wskaźnika kontroli choroby w skali DAS wynoszącym 13 podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Średni wynik wskaźnika kontroli choroby w skali DAS po 2 tygodniach terapii anakinrą wynosił 3,2 w porównaniu do wartości 12,8 z początku badania, co oznacza istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę w porównaniu do wartości wyjściowych. Istotna statystycznie ($p<0,05$) poprawa utrzymywała się w długim okresie leczenia (mediana 11 miesięcy). U dwójki dzieci w wieku 3 i 6,4 lat konieczne było dostosowanie dawki anakinry (dawkę leku stopniowo zwiększano do 8 mg/kg masy ciała/dobę) w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie (obydwoje dzieci charakteryzowało się mutacją V198M) [27].

Leczenie anakinrą doprowadziło do całkowitego ustąpienia objawów ogólnoustrojowych takich jak zmęczenie i gorączka u wszystkich pacjentów po 2 tygodniach. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, w tym bóle stawów, zapalenie stawów i bóle mięśni, również całkowicie ustąpiły u wszystkich pacjentów. Istotnie statystycznie ($p<0,05$) zmniejszyła się również liczba chorych raportujących objawy oczne, w tym zapalenie spojówek. Zapalenie błony naczyniowej oka, które było obecne tylko u 2 pacjentów, ustąpiło w obydwu przypadkach. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej brak gorączki raportowano u 11 pacjentów, objawy mięśniowo-szkieletowe obecne były jedynie u 3 chorych (ból stawów), objawy oczne raportowano u 4 z 12 chorych, a zapalenie spojówek u 4 z 11 pacjentów. Utrzymująca się w długim okresie obserwacji kontrola objawów choroby dotyczyła bólu głowy, owrzodzenia ust i zaburzeń pracy nerek, w tym białkomoczu i hematurii. Nastąpiło też zmniejszenie liczby chorych uskarżających się na ból brzucha oraz poprawa słuchu u jednego chorego [27].

Objawy skórne: Również objawy skórne ustąpiły u większości pacjentów ($p<0,05$ względem wartości początkowej). W wyniku 2-tygodniowej terapii anakinrą stwierdzono istotnie statystycznie ($p<0,05$) zmniejszenie liczby pacjentów raportujących takie objawy jak ból głowy i owrzodzenia jamy ustnej. Obserwowano również zmniejszenie liczby chorych, u których występował ból brzucha i białkomocz, w odniesieniu do tych parametrów nie obserwowano jednak istotności statystycznej względem wartości początkowej ($p>0,05$). Hematuria ustąpiła u dwóch chorych, raportujących ten objaw w momencie rozpoczęcia badania [27].

Również w całkowitej ocenie aktywności choroby dokonywanej przez pacjenta oraz lekarza nastąpiła istotna statystycznie ($p<0,05$) poprawa po 2 tygodniach leczenia oraz w długim okresie leczenia

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



(mediana 11 miesięcy) względem wartości początkowej. Wartość całkowitej oceny aktywności choroby dokonywanej przez pacjenta zmniejszyła się z średniej 6,3 do 2,8, podczas gdy wynik oceny sprawności wzrósł z wartości 5,9 do 8,2 po 2 tygodniach leczenia. Nastąpiła również istotna statystycznie ($p < 0,05$) poprawa nastroju pacjentów, zarówno po 2 tygodniach terapii jak i w długim okresie leczenia [27].

Amyloidoza: Amyloidoza obecna na początku badania u dwóch chorych, ustąpiła u jednego pacjenta, a u drugiego obserwowano poprawę. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej nie wykazano również opóźnienia dojrzewania raportowanego na początku badania u jednego chorego [27].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności z badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27] po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii anakinrą oraz w długoterminowym okresie leczenia (mediana 11 miesięcy; zakres: 5-14 miesięcy), dotyczące oceny parametrów laboratoryjnych.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*, MWS) [27].

Punkt końcowy		Okres badania			Wartość p*	
		Wartość na początku badania	Po upływie 2 tygodni	Ostatnia wizyta**	dla porównania 2 tygodnie vs wartość początkowa	dla porównania ostatnia wizyta vs wartość początkowa
Klasyczne markery stanu zapalnego, N=12						
Wskaźnik opadania erytrocytów, ESR	n (%), pacjenci z podniesionym ESR	9 (75)	1 (8)	2 (17)	-	-
	średnia ± SD, [mm/godz.]; norma<22	32 ± 17	13 ± 16	13 ± 8	0,02	0,0005
Białko C-reaktywne, CRP	n (%), pacjenci z podniesionym CRP	11 (92)	5 (42)	3 (25)	-	-
	średnia ± SD, [mg/dl]; norma<0,5	2,11 ± 1,33	0,87 ± 1,86	0,44 ± 0,7	>0,05	0,0005
Zaburzenia hematologiczne, N=12						
Leukocyty	n (%), pacjenci z leukocytozą	5 (42)	1 (8)	0 (0)	-	-
	średnia ± SD, [leukocyty/μl]; norma<4-10	9,906 ± 2,814	6,949 ± 1,708	6,016 ± 1,409	0,0001	<0,0001
Neutrofile	n (%), pacjenci z neutrofilią	1 (8)	0 (0)	0 (0)	-	-
	średnia ± SD, [neutrofile/μl]; norma<2,5-7,5	6,918 ± 3,209	3,930 ± 1,745	3,506 ± 1,572	0,0001	<0,0001
Hemoglobina	n (%), pacjenci z anemią	3 (25)	0 (0)	0 (0)	-	-
	średnia ± SD, [gm/dl]; standaryzowane względem wieku i płci	12,7 ± 2	13,6 ± 1,4	13,7 ± 2	>0,05	>0,05
Pozostałe markery stanu zapalnego						
Surowiczy amyloid A [mg/l]	n/N (%), pacjenci z podniesionym poziomem amyloidu A	11/12 (92)	4/12 (33)	3/12 (25)	-	-
	średnia ± SD, [mg/l]; norma<10	36,5 ± 26,1	27,5 ± 70,5	6,6 ± 5,2	>0,05	0,001
IL-1β	n/N (%), pacjenci z podniesionym poziomem IL-1β	7/11 (64)	ND	5/7 (72)	-	-
	średnia ± SD, [pg/ml]; norma<0,5	1,4 ± 2,4	ND	0,8 ± 0,5	ND	>0,05

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



IL-6	n/N (%), pacjenci z podniesionym poziomem IL-6	7/12 (58)	ND	1/12 (8)	-	-
	średnia ± SD, [pg/ml]; norma<5	15,0 ± 16,0	ND	3,2 ± 3,9	ND	0,03
TNFα	n/N (%), pacjenci z podniesionym poziomem TNFα	5/12 (42)	ND	6/12 (50)	-	-
	średnia ± SD, [pg/ml]; norma<8	9,42 ± 5,1	ND	8,8 ± 4,3	ND	>0,05
S100A12	n/N (%), pacjenci z podniesionym poziomem S100A12	6/11 (55)	5/11 (42)	5/11 (42)	-	-
	średnia ± SD, [ng/ml]; norma<130	240 ± 172	142 ± 57	273 ± 330	>0,05	>0,05

* wartości podane w publikacji referencyjnej. ** Mediana czasu leczenia anakinrą wszystkich 12 pacjentów wynosiła 11 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy. IL-1β – interleukina 1β; IL-6 – interleukina 6; TNFα – czynnik martwicy nowotworu α, ang. *Tumor Necrosis Factor α*, S100A12 - ludzka kalgranulina klasy C – biomarker aktywacji neutrofilii; ND – nie oceniano.

Poprawa w zakresie poziomu klasycznych markerów stanu zapalnego nastąpiła u 11 z 12 chorych. Normalizacja wskaźnika opadania erytrocytów raportowana była u 11 z 12 chorych po 2 tygodniach terapii (wynik istotny statystycznie: $p < 0,05$ względem wartości początkowej), w tym samym okresie czasu nastąpiła normalizacja poziomu białka C-reaktywnego u 5 z 11 chorych, podczas gdy pogorszenie w zakresie analizowanego punktu końcowego obserwowano tylko u jednego chorego. Podobnie, w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia terapii anakinrą nastąpiło unormowanie parametrów hematologicznych (wynik istotny statystycznie: $p < 0,05$ względem wartości początkowej). Wskaźniki klasycznych markerów stanu zapalnego pozostawały na stabilnym poziomie w długim okresie leczenia (mediana 11 miesięcy), poziom białka C-reaktywnego podlegał dalszej poprawie w długim okresie obserwacji i uległ normalizacji u większości chorych. Również wskaźniki hematologiczne zostały unormowane u wszystkich pacjentów podczas długotrwałego leczenia anakinrą [27].

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU MUCKLE-WELLSA (ANG. *MUCKLE-WELLS SYNDROME*; MWS)

Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [okres leczenia: mediana 11 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy), okres obserwacji: mediana 51 miesięcy (zakres: 22-114 miesięcy)]

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) [27].

Punkt końcowy	Anakinra; N=12 n* (%)
Ciężkie działania niepożądane	0
Reakcje w miejscu wkłucia o łagodnym nasileniu	5/12 (42)
Przyrost wagi	4/12 (33)
Hiperaktywność	4/12 (33)
Łagodne infekcje	5/12 (42)

*liczba pacjentów.

Wyniki badania wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa stosowania anakinry w leczeniu pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa [27].

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU RODZINNEJ ZIMNEJ POKRZYWKI (ANG. *FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME; FCAS*)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, opublikowane, prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną, dotyczące oceny efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*); badanie Hoffman i wsp. 2004. Badanie opisano w publikacji pełnotekstowej [28]. Odszukano również jedno, opublikowane, prospektywne badanie opisowe (seria przypadków), dotyczące oceny efektywności klinicznej anakinry w leczeniu pacjentów z FCAS; badanie Ross i wsp. 2008, opisane w publikacji pełnotekstowej [29].

Do badania Hoffman i wsp. 2004 włączono 4 pacjentów z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki pochodzących z jednej rodziny, z mutacją L353P w genie *CIAS1*, w wieku 49-74 lat oraz 3 zdrowych ochotników. Pacjenci zostali poddani ekspozycji na zimno opracowanej według eksperymentalnego protokołu. Procedura była następująca: wszyscy uczestnicy przebywali przez 45 minut w pokoju o temperaturze powietrza wynoszącej 4°C i wilgotności ponad 80%, następnie wracali do pomieszczenia o temperaturze powietrza wynoszącej 25°C. Pacjenci byli obserwowani przez 18 godzin, w odstępach godzinnych (poza okresem snu) dokonywano u nich oceny czynności życiowych, nasilenia objawów choroby (ból stawów) i oceny zmian skórnych. Próbkę krwi do analizy pobierano po 1, 4, 8 i 18 godzinach od ekspozycji na zimno. Biopsja skóry była dokonywana w momencie pojawienia się wysypki (2 godziny od ekspozycji na zimno). Pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki poddani byli powyższej procedurze dwukrotnie, raz bez zastosowania leczenia, N=4 (podobnie jak zdrowi ochotnicy, N=3), drugi raz po przyjęciu anakinry w dawce 100 mg na 24 i 1. godzinę przed ekspozycją na zimno, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, N=3. Okres obserwacji wobec pacjentów, którzy przyjęli lek (N=3) wynosił 12 miesięcy [28].

Do badania Ross i wsp. 2008 włączono 8 pacjentów w wieku od 29 do 77 lat z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki pochodzących z jednej rodziny, z mutacją L307P w genie *CIAS1*. Pacjenci (nieleczeni terapią biologiczną przez co najmniej 3 wcześniejsze miesiące) przez 2 tygodnie byli obserwowani bez leczenia, następnie przyjmowali anakinrę w dawce 100 na dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego przez 4 tygodnie, przez kolejne 2 tygodnie podlegali obserwacji bez leczenia. Pacjenci byli poddawani ekspozycji na zimno w pokoju o temperaturze powietrza wynoszącej 4°C przez 15 minut (krótszy niż w innych badaniach okres ekspozycji na zimno był dostosowany do historii choroby pacjentów). Występujące objawy były odnotowywane do 4 godzin od ekspozycji na zimno. Okres leczenia wynosił 4 tygodnie, okres obserwacji 8 tygodni w fazie głównej badania (N=8), 5 chorych kontynuowało leczenie przez kolejnych 16 miesięcy [29].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach Hoffman i wsp. 2004 [28] i Ross i wsp. 2008 [29].

Tabela 23. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS): Hoffman i wsp. 2004 [28], Ross i wsp. 2008 [29].

Punkt końcowy
Hoffman i wsp. 2004 [28]
Skuteczność kliniczna (w badaniu nie zdefiniowano pierwszorzędowych punktów końcowych)
Ocena nasilenia objawów choroby.
Ocena parametrów laboratoryjnych: poziom surowiczego amyloidu A (SAA), cytokin (IL-6, IL-1 β i IL-8) oraz białych krwinek.
Pomiar mRNA metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy DNA (ang. <i>Quantitative PCR - Polymerase Chain Reaction</i>).
Biopsja skóry i pomiar ilości białka metodą immunocytochemiczną.
Ross i wsp. 2008 [29]
Skuteczność kliniczna (w badaniu nie zdefiniowano pierwszorzędowych punktów końcowych)
Ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>). Porównywana po zakończeniu 4 tygodni leczenia względem braku terapii.
Ocena parametrów laboratoryjnych: poziom surowiczego amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP), wskaźnika sedimentacji erytrocytów (ESR) po zakończeniu 4 tygodni leczenia względem braku terapii.
Ocena jakości życia za pomocą dermatologicznego wskaźnika jakości życia, DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) po zakończeniu 4 tygodni leczenia względem braku terapii.
Pomiar mRNA metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy DNA.
Profil bezpieczeństwa.

IL-1 β – interleukina 1 β ; IL-6 – interleukina 6; IL-8 – interleukina 8.

Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego) w badaniach [28], [29] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249].

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU RODZINNEJ ZIMNEJ POKRZYWKI (ANG. *FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME; FCAS*)

Badanie Hoffman i wsp. 2004 [28]

Tabela 24. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*) [28].

Punkt końcowy po ekspozycji na zimno	Grupy pacjentów		
	Pacjenci z FCAS		Zdrowi ochotnicy, brak podania anakinry, N=3
	Brak podania anakinry, N=4	Podanie anakinry, N=3	
Gorączka	obecna, N=4	brak , N=3	brak
Wysypka	obecna, N=4	brak , N=3	bd.
Ból stawów	obecny, N=4	brak , N=3	bd.
Łagodny obrzęk dłoni	obecny, N=2	brak , N=3	bd.
Zapalenie spojówek	obecne, N=1	brak , N=3	bd.
Liczba białych krwinek	wzrost liczby, $p < 0,05$ względem zdrowych ochotników	brak zmian, $p > 0,05$ względem zdrowych ochotników	brak zmian
Poziom IL-6	wzrost	brak zmian	brak zmian

bd.- brak danych.

Początkowa charakterystyka pacjentów: Nasilenie zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) było zbliżone u wszystkich analizowanych chorych, nie obserwowano amyloidozy nerek ani białkomoczu. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w momencie rozpoczęcia badania we wskaźniku opadania erytrocytów (ESR), stężeniu białka C-reaktywnego (CRP), haptoglobiny czy surowiczego poziomu amyloidu A (SAA) pomiędzy pacjentami z FCAS a zdrowymi ochotnikami (tylko jeden chory miał wysoki poziom surowiczego amyloidu A) [28].

Ekspozycja na zimno: Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w poziomie powyższych markerów po ekspozycji na zimno. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z FCAS (po podaniu anakinry lub bez jej zastosowania) oraz zdrowymi ochotnikami w pomiarze temperatury na początku badania i w momencie ekspozycji na zimno. U chorych z FCAS poddanych ekspozycji na zimno bez wcześniejszego zastosowania anakinry (N=4) po 2 godzinach obserwowano wystąpienie łagodnej gorączki, osiągającej maksimum po 8 godzinach i stopniowo zmniejszającej się do następnego ranka, efekt ten nie występował u pacjentów otrzymujących lek (N=3) i zdrowych ochotników (N=3). U chorych z FCAS poddanych ekspozycji na zimno bez leczenia po 1. godzinie od ekspozycji na zimno występowała wysypka, po 2 godzinach ból stawów, również osiągające swoje maksimum po 8 godzinach (N=4), objawy te nie wystąpiły u chorych podczas ekspozycji poprzedzonej podaniem anakinry (N=3). Obserwowano również łagodny obrzęk dłoni

(N=2) oraz ostre, bolesne zapalenie spojówek (N=1) w 8 godzin od ekspozycji na zimno u pacjentów nieleczonych [28].

Chorzy z FCAS którzy otrzymali lek przed ekspozycją na zimno (N=3) nie raportowali żadnych objawów, które wystąpiły u nich podczas wcześniejszej ekspozycji na zimno nie poprzedzonej zastosowaniem anakinry. U pacjentów z FCAS po przyjęciu pierwszej dawki anakinry obserwowano występowanie łagodnej wysypki w godzinach wieczornych, charakterystycznego objawu występującego u tych pacjentów bez terapii, podanie drugiej dawki leku całkowicie eliminowało te objawy na 24-48 godzin, po upływie tego czasu następował nawrót objawów. Pacjenci raportowali również zmniejszenie uczucia zmęczenia i poprawę samopoczucia przez 48-72 godziny od zastosowania drugiej dawki anakinry [28].

Poziom białych krwinek i IL-6: U chorych z FCAS poddanych ekspozycji na zimno bez wcześniejszego zastosowania anakinry (N=4) po 1. godzinie obserwowano wzrost liczby białych krwinek, osiągający maksimum po 8 godzinach i stopniowo zmniejszający się do następnego ranka. Obserwowany efekt był wynikiem głównie wzrostu liczby krążących neutrofilii, w których obserwowano ponad 100% wzrost względem wartości początkowej u wszystkich nieleczonych pacjentów z FCAS po 8 godzinach od ekspozycji. Średnia liczba białych krwinek po 4 i 8 godzinach od ekspozycji na zimno u nieleczonych pacjentów z FCAS była istotnie statystycznie wyższa niż u zdrowych ochotników, nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego między pacjentami którzy otrzymali leczenie i zdrowymi ochotnikami. Podobnie, u chorych z FCAS bez wcześniejszego podania anakinry obserwowano wzrost poziomu interleukiny 6 (IL-6) w osoczu po 1. godzinie od ekspozycji na zimno, osiągający maksimum po 4 godzinach i stopniowo zmniejszający się do następnego ranka, efekt ten nie występował u pacjentów otrzymujących lek i zdrowych ochotników [28].

Wyniki biopsji skóry: U pacjentów z FCAS nie otrzymujących anakinry poddanych ekspozycji na zimno, w pobranych próbkach skóry z miejsc gdzie występowała wysypka zaobserwowano ponad 200-krotny wzrost ekspresji mRNA dla IL-6, IL-1 β i IL-8, w porównaniu do niezmięnionej chorobowo skóry sprzed badania i próbek skóry pobranych od zdrowych ochotników. Podobnie, w zmienionych chorobowo próbkach skóry pobranych od chorych nieleczonych anakinrą i poddanych ekspozycji na zimno obserwowano znaczącą obecność białka IL-6 i IL-1 β ocenianego metodą immunocytochemiczną [28].

Badanie Ross i wsp. 2008 [29]

Tabela 25. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*) [29].

Punkt końcowy	Faza badania	
	Leczenie anakinrą*	Brak leczenia anakinrą**
Objawy kliniczne choroby, N=8	brak (N=8)	poważne (N=7) łagodne (N=1)
Nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia, N=8	-	całkowity (N=7)
Objawy występujące po ekspozycji na zimno, N=8	brak (N=8)	obecne
Podniesienie poziomu CRP i SAA, N=8	brak (u większości pacjentów)	obecne (u większości pacjentów)
Poziom CRP (średnia zmiana, 95%CI)	obniżenie względem wartości początkowej -14,38 [-7,35; -21,42]; p≤0,001	wzrost względem wartości z okresu leczenia 15,19 [4,88; 25,50]; p=0,0013
Wskaźnik DLQI (średnia zmiana, 95%CI)	obniżenie względem wartości początkowej -16,75 [-26,95; -6,51]; p=0,004	wzrost względem wartości z okresu leczenia 20,88 [9,43; 31,32]; p=0,0019

*uwzględniono wyniki dla 4-tygodniowego okresu leczenia anakinrą. **uwzględniono wyniki dla 2-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem leczenia i 2-tygodniowego okresu po zakończeniu leczenia. DLQI - ang. *Dermatology Life Quality Index*; dermatologiczny wskaźnik jakości życia. CRP – białko C-reaktywne, SAA – surowicy amyloid A.

U wszystkich pacjentów raportowane wcześniej poważne objawy choroby ustąpiły w okresie 24 godzin od pierwszego podania anakinry. Przerwanie terapii prowadziło do całkowitego nawrotu choroby w okresie 36 godzin od zaprzestania stosowania anakinry. Ogólna ocena leczenia dokonywana przez pacjentów była bardzo korzystna, 100% chorych odpowiedziało, że zastosowanie anakinry było całkowicie skuteczne [29].

Ekspozycja na zimno prowadziła do występowania po upływie 1. godziny typowych objawów obejmujących dreszcze i złe samopoczucie u wszystkich chorych nie poddanych terapii. Podczas leczenia raportowano spadek poziomu białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego amyloidu A (SAA), które uległy znaczącemu podniesieniu po zaprzestaniu stosowania anakinry, podobne zmiany dotyczyły oceny jakości życia z uwzględnieniem dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI) [29]. Badania przeprowadzone po pobraniu próbek krwi od jednego pacjenta wykazały 25-krotne obniżenie poziomu mRNA interleukiny 6 (IL-6) wskutek 4-tygodniowego zastosowania anakinry, obserwowano również niewielki wzrost mRNA receptora IL-6 oraz redukcję poziomu mRNA dla IL-1 β i kaspazy-1 [29]. Z uwagi na bardzo dobre efekty kliniczne terapii wszyscy chorzy wykazali chęć kontynuowania leczenia anakinrą po zakończeniu badania, jednak tylko 5 z nich było w stanie dalej przyjmować lek (z powodów finansowych). Okres dodatkowego leczenia i obserwacji u tych chorych (N=5) wyniósł 16 dodatkowych miesięcy [29].

Tabela 26. Skuteczność kliniczna długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS) [29].

Pacjent	Stosowanie anakinry przez 4 miesiące od zakończenia głównej fazy badania	Stosowanie anakinry przez dodatkowe 16 miesięcy	Dawka anakinry	Ocena skuteczności stosowania anakinry	Działania niepożądane	Komentarz
1	nie	nie	Nd.	Nd.	Nd.	-
2	nie	nie	Nd.	Nd.	Nd.	-
3	tak	tak	100 mg/dobę	bardzo korzystna	łagodne reakcje w miejscu wkłucia przez 2 miesiące	brak
4	tak	tak	100 mg/dobę	bardzo korzystna	łagodne reakcje w miejscu wkłucia przez 3 miesiące	brak
5	tak	tak	100 mg/dobę	bardzo korzystna	brak	pacjent pomijał dawki leku, jeśli nie spodziewał się ekspozycji na zimno
6	tak	tak	100 mg/2 dni	bardzo korzystna	łagodne reakcje w miejscu wkłucia przez 4 miesiące	33,3-50 mg/dobę przez pierwsze 4 miesiące
7	nie	nie	Nd.	Nd.	Nd.	-
8	tak	tak	100 mg/dobę	bardzo korzystna	brak	pacjent pomijał dawki leku, jeśli nie spodziewał się ekspozycji na zimno

Nd. – nie dotyczy.

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU ZESPOŁU RODZINNEJ ZIMNEJ POKRZYWKI (ANG. *FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME; FCAS*)

W badaniu Hoffman i wsp. 2004 nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii [28]. W badaniu Ross i wsp. 2008 jedynym działaniem niepożądanym raportowanym podczas terapii były reakcje w miejscu wkłucia, które wystąpiły u 50% chorych podczas 4-tygodniowego leczenia. Nasilenie tych reakcji zmniejszało się podczas kolejnych podań leku i ustąpiło u wszystkich pacjentów [29].

5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES, CAPS*) OGÓŁEM

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano trzy prospektywne badania opisowe (serie przypadków), w których analizowano pacjentów włączonych do włoskiego rejestru chorych z CAPS (ang. *Italian Registry of CAPS*): badanie Lepore i wsp. 2010 dotyczące oceny efektywności klinicznej anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [30]; badanie Gattorno i wsp. 2007 w którym oceniano syntezę oraz uwalnianie IL-1 β z monocytów pacjentów włączonych do ang. *Italian Registry of CAPS* przed i po zastosowaniu anakinry (podano również wyniki dotyczące efektywności klinicznej anakinry w analizowanej populacji) [31]; badanie Caroli i wsp. 2007 w którym przeprowadzono kliniczną i genetyczną charakterystykę pacjentów włączonych do ang. *Italian Registry of CAPS*, u których rozpoznano zespół CINCA/NOMID i w którym przedstawiono również wyniki dotyczące efektywności klinicznej anakinry w analizowanej populacji [32].

Odszukano również retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków), w którym anakinra stosowana była w leczeniu pacjentów z chorobami autozapalnymi spowodowanymi mutacją w genie *CIAS1*, a więc różnymi formami okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*); badanie Leslie i wsp. 2006 [33] oraz dwa retrospektywne badania opisowe (seria przypadków) dotyczące: oceny efektywności klinicznej inhibitorów IL-1 - w tym anakinry w niezarejestrowanych wskazaniach w terapii pacjentów we Francji; badanie Rossi-Semerano i wsp. 2015, opisane w publikacji pełnotekstowej [34] oraz 2 abstraktach konferencyjnych [35], [37] oraz badanie dotyczące oceny objawów mięśniowo-szkieletowych w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*),

hospitalizowanych we Francji; badanie Houx i wsp. 2015 w którym przedstawiono również wyniki dotyczące efektywności klinicznej anakinry w analizowanej populacji [39].

Dodatkowo zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym rozdziale retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków), w którym oceniano efektywność kliniczną anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u pacjentek będących w ciąży; badanie Chang i wsp. 2014 [40].

Pacjenci włączeni do badania Lepore i wsp. 2010 zostali zrekrutowani z różnych włoskich ośrodków zajmujących się reumatologią dziecięcą, w ramach włoskiego rejestru pacjentów z CAPS (ang. *Italian Registry of CAPS*). Rekrutacja do rejestru zaczęła się we wrześniu 2004 roku, a kryterium włączenia były objawy kliniczne wskazujące na CAPS bez względu na status mutacji w genie *CIAS1*. Do rejestru włączono chorych z CINCA/NOMID oraz MWS. Od listopada 2004 roku wszystkim 20 pacjentom z aktywną chorobą CAPS włączonym do rejestru zaoferowano możliwość terapii anakinrą. Chorzy (N=14) otrzymywali anakinrę w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawka mogła być zwiększana po konsultacji z lekarzem (maksymalnie 100 mg na dobę). Mediana okresu leczenia i obserwacji w badaniu wynosiła 37,5 miesiąca (zakres: 12-54 miesiące) [30].

Do badania Gattorno i wsp. 2007 włączono 5 chorych z CINCA/NOMID oraz 1. pacjenta z MWS, średnia wieku wynosiła 13,8 lat (zakres: 3,1-33,8). Chorzy (N=6) otrzymywali anakinrę w dawce początkowej 1-2 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawka mogła być zwiększana po konsultacji z lekarzem (maksymalnie 100 mg na dobę). Średni okres leczenia i obserwacji wynosił 12,6 miesiąca (zakres: 5-15 miesięcy). W badaniu nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii [31].

Do badania Caroli i wsp. 2007 włączono 12 niespokrewnionych chorych z CINCA/NOMID. W przypadku poważnego nasilenia choroby, pacjenci (N=7) otrzymywali anakinrę w dawce dobowej 1 mg/kg masy ciała/dobę u dzieci i do 100 mg na dobę u dorosłych w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Mediana okresu leczenia i obserwacji wynosiła 12±4 miesiąca. W badaniu nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii [32].

Pacjenci włączeni do badania Leslie i wsp. 2006 (N=22) charakteryzowali się chorobą zapalną związaną z mutacją w genie *CIAS1* i pochodzili z 13 rodzin. Piętnastu pacjentów leczonych było anakinrą podawaną w początkowej dawce 100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, która była stopniowo zmniejszana do dawki 20-50 mg/dobę u dorosłych chorych, pacjenci pediatryczni

(N=2) przyjmowali lek w dawce początkowej 100 mg/dobę. Mediana okresu leczenia i obserwacji wynosiła 17,7 miesiąca (zakres: 1-39,1 miesiąca) [33].

Do badania Rossi-Semerano i wsp. 2015 włączono chorych leczonych we Francji od stycznia 2005, a więc przed zarejestrowaniem anakinry w terapii CAPS (rejestracja leku w terapii CAPS nastąpiła we wrześniu 2013 roku), stąd w badaniu uwzględniono też chorych z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny, które były wtedy wskazaniem niezarejestrowanym. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przedstawione dla anakinry jedynie we wnioskowanej populacji, a więc populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii, podane w badaniu zbiorczo dla wszystkich analizowanych wskazań zostały przedstawione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (rozdział 7.1). Spośród 189 chorych z różnymi schorzeniami włączonych do badania, zidentyfikowano 21 pacjentów z CAPS, wszyscy leczeni byli anakinrą podawaną w dawce 100 mg/dobę u dorosłych pacjentów i w dawce od 1 do 6 mg/kg masy ciała na dobę, w postaci wstrzyknięcia. Mediana okresu leczenia i obserwacji w badaniu wynosiła 1059 dni (rozstęp międzykwartyłowy: 1235) – około 2,9 roku [34].

Do badania Houx i wsp. 2015 włączono 133 chorych (w tym 33 dzieci), 20 pacjentów z FCAS, 88 z MWS, 22 z CINCA/NOMID i 3 z niesklasyfikowanym CAPS, mediana wieku wynosiła 35 lat. Terapię anakinrą przyjmowało 77 chorych, nie podano szczegółowych informacji dotyczących dawkowania leku, jak również informacji odnośnie okresu leczenia i obserwacji. Jedynym punktem końcowym, dla którego podano wyniki skuteczności klinicznej anakinry w analizowanym badaniu było ustąpienie objawów choroby dotyczących stawów. Objawy kliniczne dotyczące stawów były definiowane jako: ból stawów, zapalenie stawów lub ograniczenie zakresu ruchów w stawie [39].

Zrekrutowane do badania Chang i wsp. 2014 pacjentki (N=9) włączone były do prób klinicznych dotyczących naturalnego przebiegu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). U pacjentek zdiagnozowano FCAS (N=4), nakładające się objawy MWS/CINCA/NOMID (N=2) oraz CINCA/NOMID (N=3). Chore leczone były anakinrą w dawce dobowej od 100 do 600 mg. Okres leczenia obejmował 9 miesięcy ciąży, okres obserwacji obejmował czas trwania ciąży, urodzone dzieci obserwowano do co najmniej 17. miesiąca życia. W badaniu nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii [40].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach: Lepore i wsp. 2010 [30], Leslie i wsp. 2006 [33], Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34].

Tabela 27. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS): Lepore i wsp. 2010 [30], Leslie i wsp. 2006 [33], Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34].

Punkt końcowy
Lepore i wsp. 2010 [30]
Skuteczność kliniczna (w badaniu nie zdefiniowano pierwszorzędowych punktów końcowych)
Ocena nasilenia choroby podczas wizyt kontrolnych odbywających się co 4 do 6 miesięcy lub w momencie nawrotu choroby.
Audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku dokonywane co 6 miesięcy.
Obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego/kości.
Ocena jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców (ang. <i>50-item Version of the Child Health Questionnaire</i> ; CHQPF50). Kwestionariusz był wypełniany przez rodziców wszystkich dzieci włączonych do badania oraz tych pacjentów z CINCA/NOMID, którzy z powodu nasilenia choroby pozostawali w domu pod opieką rodziny. Kwestionariusz wypełniany był na początku badania oraz podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Międzynarodowa grupa 3315 zdrowych dzieci stanowiła grupę kontrolną.
Badania krwi (w tym biochemiczne): pomiar białka C-reaktywnego (CRP), wskaźnika opadania erytrocytów (ESR), surowiczego amyloidu A (SAA) i poziomu hemoglobiny wykonywane na początku badania i podczas wizyt kontrolnych.
Profil bezpieczeństwa.
Leslie i wsp. 2006 [33]
Skuteczność kliniczna (w badaniu nie zdefiniowano pierwszorzędowych punktów końcowych)
Ocena nasilenia choroby.
Pomiar białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego amyloidu A (SAA).
Scyntygrafia z użyciem SAP (ang. <i>Serum Amyloid P</i> ; osoczowe białko amyloidu P) znakowanego ¹²³ I]
Profil bezpieczeństwa.
Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34]
Skuteczność kliniczna (w badaniu nie zdefiniowano pierwszorzędowych punktów końcowych)
Odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowita, częściowa lub brak odpowiedzi na leczenie. Całkowita odpowiedź na leczenie była definiowana jako brak klinicznych objawów aktywnej choroby i normalizacja markera stanu zapalnego (białko C-reaktywne; CRP < 10 mg/l). Częściowa odpowiedź była definiowana była kiedy nie uzyskano odpowiedzi całkowitej, ale w opinii lekarza nastąpiła kliniczna istotna poprawa stanu pacjenta.
Konieczność stosowania terapii dodatkowych (leki modyfikujące przebieg choroby - ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i> ; DMARDs lub kortykosteroidy).
Profil bezpieczeństwa.

Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (początkowa dawka 1 mg/kg masy ciała/dobę lub 100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego do maksymalnej dawki 6 mg/kg masy ciała/dobę lub 600 mg/dobę) w badaniach [30]-[37], [40] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249]. W badaniu Houx i wsp. 2015 nie podano szczegółowych informacji dotyczących dawkowania leku [39].

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



5.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES, CAPS*) OGÓŁEM

Badanie Lepore i wsp. 2010 [30]

Mediana okresu leczenia i obserwacji wynosiła 37,5 miesiąca (zakres: 12-54 miesiące). W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne punkty końcowe analizowane w badaniu Lepore i wsp. 2010. Szarym kolorem zaznaczono punkty końcowe, które uległy poprawie wskutek zastosowanego leczenia anakinrą u poszczególnych pacjentów.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) – CINCA/NOMID i MWS [30].

Pacjent	Wysypka [^]		Reaktanty ostrej fazy [^]		Ból głowy [^]		Utrata słuchu [^]		Tarcza zastoynowa [^]		Zapalenie stawów [^]		Gorączka [^]		Zmiany dysmorficzne twarzy [^]		Dysplazja kości [^]	
1	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
2	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+
3	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
4	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+
5	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-
6	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
7	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-
8	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
9	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
10	+	-	+	-	+	-	+	+/-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-
11	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
12	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
13	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
14	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
15*	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
16*	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-
17*	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
18*	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
19*	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-
20	+	Bd.	+	Bd.	+	Bd.	+	Bd.	+	Bd.	+	Bd.	+	Bd.	+	Bd.	+	Bd.

*pacjenci nieleczeni anakinrą. [^]pierwsza kolumna dla każdego punktu końcowego oznacza występowanie objawu w momencie rozpoczęcia badania, druga kolumna występowanie objawu w momencie zakończenia obserwacji. Bd. - brak danych.

Skuteczność kliniczna u chorych leczonych anakinrą: U wszystkich pacjentów zaobserwowano szybką odpowiedź na leczenie anakinrą, wysypka, gorączka i zapalenie stawów ustąpiły w ciągu kilku dni bez nawrotu w okresie leczenia i obserwacji. Wykazano również szybką i trwałą normalizację markerów stanu zapalnego oraz wyników badań krwi. Stopień upośledzenia umysłowego (jeśli występowało na początku badania) nie uległ zmianie podczas leczenia anakinrą. Zastosowanie terapii anakinrą stabilizowało utratę słuchu u pacjentów (u jednego chorego wykazano niewielką poprawę w zakresie analizowanego punktu końcowego). Nie wykazano poprawy w zakresie przyspieszenia wzrostu u chorych, u których w momencie rozpoczęcia badania obserwowano zaburzenia wzrostu (N=4) oraz poprawy w zakresie parametru jakim była dysplazja kości. Należy podkreślić, że zaobserwowano znaczącą kliniczną i radiologiczną poprawę u pacjenta z chrzęstniakiem po 2 latach terapii anakinrą. U żadnego z chorych nie wystąpiły nowe objawy choroby podczas całego okresu leczenia. Nie wykazano również różnic w odpowiedzi na terapię anakinrą pomiędzy pacjentami z mutacją lub bez w genie *CIAS1* [30].

Ocena jakości życia u chorych leczonych anakinrą: W momencie rozpoczęcia badania pacjenci z CINCA/NOMID oraz MWS wykazywali statystycznie istotnie niższe wartości wyniku ogólnej oceny sprawności fizycznej w porównaniu ze zdrowymi osobami (średnia±SD: 31,4±10,8; p<0,01 dla CINCA/NOMID oraz 46,7±5,3; p<0,05 dla MWS). Podobne wyniki obserwowano dla wyniku ogólnej oceny psychospołecznej (średnia±SD: 41,8±8,7; p<0,01 dla CINCA/NOMID oraz 41,1±7,9; p<0,01 dla MWS). Największe różnice w porównaniu ze zdrowymi osobami obserwowano w zakresie domen oceniających funkcjonowanie fizyczne takich jak: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia społeczne (emocjonalne i behawioralne) oraz dyskomfort/ból ciała. Obserwowano też pogorszenie jakości życia w zakresie domen oceniających funkcjonowanie psychospołeczne takich jak: ogółem postrzeganie stanu zdrowia, emocjonalny wpływ na rodziców oraz zajęcia/aktywność z rodziną. Większe upośledzenie jakości życia raportowali chorzy z CINCA/NOMID. W wyniku zastosowania anakinry w momencie ostatniej wizyty kontrolnej rodzice pacjentów pediatrycznych (N=13) raportowali znaczącą i utrzymującą się poprawę w zakresie jakości życia, szczególnie w zakresie wyniku ogólnej oceny sprawności fizycznej chorych (wynik sprzed leczenia - mediana±SD: 38±11,8, wynik podczas terapii: 52,2±4,5; p<0,001). Obserwowano prawie całkowitą normalizację w przypadku większości domen oceniających aktywność fizyczną. W zakresie ogólnej oceny psychospołecznej raportowano mniejszą poprawę (wynik sprzed leczenia - mediana±SD: 43,8±8,2; wynik podczas terapii: 47,8±8,4; p<0,05) [30].

Progresja choroby u pacjentów nieleczonych: Progresja choroby u pacjentów nieleczonych anakinrą: pacjent nr 15 charakteryzował się łagodnym przebiegiem choroby niewymagającym leczenia. Pozostałych 4 chorych nie podjęto terapii anakinrą, prawdopodobnie z powodu niewielkiego nasilenia objawów choroby i częściowej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub

alternatywne metody leczenia. Mediana okresu obserwacji tej grupy chorych wynosiła 45,2 miesiąca (zakres: 19-52 miesiące). U pacjentów obserwowano nawracające epizody bólu/zapalenia stawów i bólu głowy. U jednego chorego rozwinęła się umiarkowana głuchota odbiorcza, u 2 innych pacjentów obserwowano pogorszenie w zakresie analizowanego punktu końcowego. U kolejnego chorego wystąpiła tarcza zastoinowa. U wszystkich chorych za wyjątkiem pacjenta nr 15 występowało przewlekłe podniesienie poziomu reaktantów ostrej fazy [30].

W tabeli poniżej przedstawiono dawki anakinry stosowane u poszczególnych pacjentów w badaniu Lepore i wsp. 2010 [30].

Tabela 29. Dawki anakinry stosowane w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) – CINCA/NOMID i MWS [30].

Pacjent	Okres leczenia i obserwacji (miesiące)	Początkowa dawka dobową anakinry	Dawka anakinry w momencie zakończenia obserwacji
1	52	1 mg/kg	2 mg/kg/d
2	48	1 mg/kg	NA
3	18	2 mg/kg	NA
4	54	1,1 mg/kg	2,5 mg/kg/d
5	51	1 mg/kg	2 mg/kg/d
6	45	2 mg/kg	NA
7	39	1,3 mg/kg	NA
8	52	1 mg/kg	3 mg/kg/d
9	38	1 mg/kg	2,5 mg/kg/d
10	46	1 mg/kg	NA
11	15	2 mg/kg	NA
12	19	1 mg/kg	NA
13	12	1 mg/kg	NA
14	12	100 mg	NA
15*	19	brak	brak
16*	52	brak	brak
17*	50	brak	brak
18*	52	brak	brak
19*	52	brak	brak

*pacjenci nieleczeni anakinrą. NA-nie oceniano.

Badanie Gattorno i wsp. 2007 [31]

Wyniki badania Gattorno i wsp. 2007 [31] wskazują, że już po podaniu pierwszej dawki anakinry u wszystkich analizowanych pacjentów (N=6) obserwowano znaczącą poprawę. Objawy takie jak: wysypka o charakterze pokrzywki, zapalenie stawów oraz gorączka ustąpiły całkowicie podczas pierwszego tygodnia terapii. W ciągu pierwszych tygodni leczenia wykazano również znaczący spadek poziomu reaktantów ostrej fazy, prowadzący do ich normalizacji u większości chorych. W okresie

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



leczenia i obserwacji trwającym średnio 12,6 miesiąca (zakres: 5-15 miesięcy) obserwowano utrzymującą się stałą remisję stanu zapalnego i prawie całkowite ustąpienie objawów ogólnych. Nie wykazano natomiast znaczącej poprawy w zakresie oceny stanu wzroku i słuchu w analizowanym okresie leczenia [31].

Badanie Caroli i wsp. 2007 [32]

Leczenie anakinrą wdrożono u 7 chorych z poważnym fenotypem CINCA/NOMID, u których inne formy terapii okazały się nieskuteczne (kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne - NSAIDs). U wszystkich chorych obserwowano znaczącą poprawę po podaniu anakinry. W kilka dni po rozpoczęciu leczenia obserwowano całkowite ustąpienie gorączki i wysypki oraz ogólną poprawę innych objawów związanych z CINCA/NOMID (ból stawów, tarcza zastoinowa). Podczas pierwszego miesiąca terapii nastąpiła normalizacja poziomu reaktantów ostrej fazy oraz poziomu hemoglobiny. Podczas okresu leczenia i obserwacji, którego mediana wynosiła 12±4 miesiący u wszystkich pacjentów utrzymywała się kontrola objawów choroby i prawidłowy poziom reaktantów ostrej fazy oraz hemoglobiny [32].

Badanie Leslie i wsp. 2006 [33]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące 15 pacjentów z CAPS leczonych anakinrą.

Tabela 30. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) [33].

Pacjent	Całkowita odpowiedź kliniczna	Mediana początkowego poziomu CRP (mg/l)	Mediana początkowego poziomu SAA (mg/l)	Dawka podtrzymująca anakinry (mg/dobę)	Czas trwania leczenia (miesiące)	Mediana poziomu CRP po leczeniu anakinrą (mg/l)	Mediana poziomu SAA po leczeniu anakinrą (mg/l)
1	tak	42	147	50	35,8	1	3
2		90	161	50	35,8	6	6
3		57	121	50	35,8	1	2
4		33	57	33	39,1	1	3
6		40	409	50	14,3	2	7
8		38	284	50	12,6	1	7
9		25	78	100	10,5	1	1
10		29	8	100	1,0	-	-
11		34	24	20	10,1	6	5
12		24	13	25	39,1	2	2
16		73	397	50	1,0	1	7
17		51	14	50	17,7	5	6
18		71	31	50	17,7	1	1
19		62	145	50	5,1	2,5	5
22		115	314	50	33,2	11	4
Mediana ogółem		47	133	-	17,7	2	5

CRP-białko C-reaktywne, SAA-surowicy amyloid A.

U wszystkich 15 pacjentów leczonych anakinrą obserwowano całkowite ustąpienie wysypki, gorączki, zapalenia spojówek i bólu stawów w przeciągu 12 godzin od podania leku. Przed rozpoczęciem terapii mediana poziomu surowiczego amyloidu A wynosiła 99,5 mg/l (rozstęp międzykwartyłowy: 24-282 mg/l), poziomu białka C-reaktywnego 41 mg/l (rozstęp międzykwartyłowy: 29-65 mg/l); zakres referencyjny dla powyższych wartości wynosi <10 mg/l. Poziom powyższych białek ostrej fazy unormował się w okresie 1. tygodnia u wszystkich pacjentów (wartość mediany dla poziomu amyloidu A i CRP odpowiednio: 5 mg/l i 2mg/l). U niektórych pacjentów dawka leku została stopniowo obniżona do 50, 33, 25 i 20 mg/dobę z uwzględnieniem objawów klinicznych i pomiaru markerów ostrej fazy. Nawrót choroby obserwowano w okresie 36-48 godzin od czasowego zaprzestania terapii u 5 pacjentów. Objawy zespołu nerczycowego ustąpiły u 3 z 4 pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania charakteryzowali się amyloidozą, natomiast u czwartego chorego po przeszczepie nerek obserwowano prawidłową ich pracę podczas leczenia anakinrą oraz zmniejszenie złogów amyloidu w śledzienie [33].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wpływu leczenia anakinrą na funkcję nerek u pacjentów z początkowymi zaburzeniami pracy tego organu [33].

Tabela 31. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) – funkcje nerek u pacjentów z amyloidozą [33].

Pacjent	Przed leczeniem anakinrą		Po leczeniu anakinrą	
	Białkomocz (g/dobę)	Poziom kreatyniny w osoczu (mg/dl)	Białkomocz (g/dobę)	Poziom kreatyniny w osoczu (mg/dl)
4	10,21	1,10	2,80	0,98
11	4,60	0,81	0,73	0,85
12	10,35	0,90	2,96	0,93
17*	0,10	0,95	0,09	1,07

*pacjent przeszedł przeszczep nerek 18 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Badanie Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34]-[37]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące stosowania anakinry u 21 pacjentów z CAPS.

Tabela 32. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) [34].

Punkt końcowy		Pacjenci z CAPS leczeni anakinrą
n/N (%)		
Liczba pacjentów		21
Odpowiedź na leczenie	brak	0
	częściowa	6/21* (28,6)
	całkowita	15/21* (72,4)
Dodatkowe leczenie		7/18 (38,9)
Kortykosteroidy		3/8 (37,5*)
DMARDs		2/9 (22,2*)
Pacjenci nadal leczeni		10/21 (47,6)
Redukcja konieczności stosowania dodatkowego leczenia		11/13 (84,6*)
Rezygnacja z leczenia anakinrą, n/N (%)		
Ogółem		11/21 (52,4*)
Brak lub utrata skuteczności terapii		1/21 (4,76*)
Działania niepożądane		1/21 (4,76*)
Trwała remisja		1/21 (4,76*)
Leczenie na żądanie		0/21
Odmowa pacjenta		8/21 (38,1*)
Zmiana leczenia na kanakinumab		3/21 (14,3*)
Mediana (rozstęp międzykwartyłowy); [dni]		
Okres leczenia		1059 (1235)

*obliczono na podstawie dostępnych danych. DMARDs - ang. *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, leki modyfikujące przebieg choroby.

Badanie Houx i wsp. 2015 [39]

Spośród 124 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniej zastosowane leczenie następującymi terapiami: leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicina, doustne kortykosteroidy, metotreksat, antagoniści TNF, 77 otrzymywało anakinrę. Częściową remisję objawów stawowych obserwowano u 10 z 25 chorych (część pacjentów zmieniła terapię w trakcie badania na kanakinumab ze względu na osobistą decyzję). Spośród 68 pacjentów u których stosowano terapię inhibitorami IL-1 całkowite ustąpienie objawów stawowych raportowano u 19 (28%) chorych leczonych anakinrą [39].

Badanie Chang i wsp. 2014 [40]

Żadna z pacjentek leczonych anakinrą nie zaprzestała terapii podczas ciąży. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki pacjentek leczonych anakinrą w trakcie ciąży oraz dzieci urodzonych z tych ciąż.

Tabela 33. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u pacjentek w ciąży [40].

Punkt końcowy	Pacjentka									Ogółem
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Diagnoza	FCAS	FCAS	FCAS	FCAS	MWS/CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	MWS/CINCA/NOMID	-
Liczba ciąż	4	3	4	4	3	1	1	1 (ciąża bliźniacza)	3	24
Liczba ciąż podczas których przyjmowano anakinrę	0	2	1	3	0	0	1	1	1	9
Liczba ciąż podczas których nie przyjmowano anakinry	4	1	3	1	3	1	0	0	2	15
Liczba poronień, zgonów płodu oraz ciąż pozamacicznych*	2**	0	0	1#	2##	0	0	1^	1##	7
Urodzenia żywe, liczba	całkowita	2	3	4	3	1	1	1	2	18
	przed rozpoczęciem terapii anakinrą	2	1	3	0	1	1	0	1	9
	podczas terapii anakinrą	0	2	1	3	0	0	1	1	9
Urodzone dzieci	Liczba dzieci z mutacją	0	1	2	1	1	1	0	1 (zgon płodu)	9
	diagnoza	nie oceniano	FCAS	FCASx2	FCAS	MWS/CINCA/NOMID	MWS/CINCA/NOMID	nie oceniano	CINCA/NOMID	MWSx2

*Wszystkie zdarzenia obejmowały poronienia za wyjątkiem 2 przypadków. **jedna ciąża pozamaciczna i jedno poronienie przed leczeniem anakinrą. #podczas leczenia anakinrą. ## przed leczeniem anakinrą.^zgon 1. płodu z agnezją nerek w 30 tygodniu ciąży w ciąży bliźniaczej podczas leczenia anakinrą.

Spośród 24 ciąż raportowanych u pacjentek, 5 zakończyło się poronieniem, a jedna ciążą pozamaciczną. Cztery z 5 poronień nastąpiło podczas ciąż, w których pacjentki z CAPS nie przyjmowały anakinry, wskaźnik poronień wyniósł 27% dla pacjentek nieprzyjmujących anakinry i 11% u chorych leczonych anakinrą. Liczba ciąż zakończonych urodzeniem żywego dziecka była taka sama dla kobiet niepoddanych i poddanych terapii anakinrą (N=9). Jeden z płodów z ciąży bliźniaczej podczas terapii anakinrą zmarł w wyniku agnezji nerek (charakteryzował się taką samą mutacją jak matka, drugie dziecko było zdrowe, bez mutacji w genie *CIAS1*), pozostałe dzieci N=18 urodzone zostały w terminie. Nie obserwowano występowania działań niepożądanych u noworodków, u jednej z pacjentek przyjmujących lek występowało przewlekłe nadciśnienie tętnicze. Spośród 18 urodzonych dzieci, u 8 wykazano mutację genu *CIAS1*. Jeden z

noworodków przyjmował dożylnie antybiotyki z powodu podniesionego poziomu białych krwinek, u jednego z niemowląt z rozpoznaniem CINCA/NOMID wykazano obrzęk stawu w wieku 13 miesięcy, natomiast u noworodka z MWS rozwinęła się na twarzy pokrzywka w pierwszym miesiącu życia. U dzieci z mutacją w genie *CIAS1* rozpoczęto terapię IL-1 w wieku pomiędzy 8-17 miesiącem życia [40].

Tabela 34. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u pacjentek w ciąży [40].

Punkt końcowy	Ciążą (a-pierwsza, b-druga, c-trzecia, d-czwarta) pacjentek (liczba)								
	2b	2c	3d	4b	4c	4d	7a	8a	9b
Parametry pacjentek									
Wiek kobiety w ciąży (lata)	26	28	35	24	25	26	28	19	27
Dobowa dawka anakinry (mg)	100	100	100	100	100	100	300	239 potem 300*	100
Inne leki	Preparaty witaminowe								
Objawy podczas ciąży	brak					Ból głowy		Ból głowy i stawów	Obrzęk nóg
Przedwczesny poród	brak								
Stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie	brak					Przewlekłe nadciśnienie		brak	
Cukrzyca ciążowa	brak								
Nieprawidłowe łożysko	brak								
Nieprawidłowa pępowina	brak								
Parametry noworodków urodzonych z ciąż kobiet przyjmujących anakinrę przez cały okres ciąży									
Masa urodzeniowa (funty, uncje)	8,4	8	7,8	7,10	6,9	7,6	9,2	5,13	7,12
Długość ciała (cale)	20	19,5	22	21,5	20,5	21,5	21	nieznana	20

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tydzień ciąży w momencie porodu	41	41	38	37	37,5	39	40	38,7	W terminie
Sposób porodu	naturalny					Cesarskie cięcie	naturalny	Cesarskie cięcie	
Diagnoza	Nie oceniano	FCAS		Nie oceniano	FCAS	Nie oceniano			MWS
Objawy	Nie oceniano	Wysypka		Nie oceniano	Wysypka	Nie oceniano			Wysypka
Wiek rozpoczęcia leczenia anakinrą (miesiące)	Nie oceniano	17	8	Nie oceniano	15	Nie oceniano			8
Wiek wystąpienia objawów	Nie oceniano	po narodzinach		Nie oceniano	po narodzinach	Nie oceniano			Pierwszy miesiąc
Karmienie piersią	nie		3 miesiące	nie			1 rok	<1 miesiąca	nie

*dawka dostosowana podczas ciąży. Nie oceniano – pacjenci negatywni wobec mutacji w genie *C13orf1*.

Tabela 35. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u pacjentek w ciąży [40].

Punkt końcowy	Zespół		Ogółem	Zespół		Ogółem
	FCAS/MWS	CINCA/NOMID		FCAS/MWS	CINCA/NOMID	
Objawy kliniczne u pacjentek przed leczeniem anakinrą, n/N			Objawy kliniczne u pacjentek podczas leczenia anakinrą, n/N			
Codziennie bóle głowy	5/5	4/4	9/9	1/5	1/4	2/9
Utrata widzenia	1/5	2/4	3/9	0/5	2/4	2/9
Utrata słuchu	1/5	4/4	5/9	0/5	4/4	4/9
Wysypka	5/5	4/4	9/9	0/5	0/4	0/9
Gorączka	5/5	4/4	9/9	0/5	0/4	0/9
Ból stawów	5/5	4/4	9/9	1/5	1/4	2/9
Wymioty	2/5	2/4	4/9	0/5	0/4	0/9

5.5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY (PRODUKT LECZNICZY KINERET®) W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*, CAPS) OGÓŁEM

Badanie Lepore i wsp. 2010 [30] [mediana okresu leczenia i obserwacji wynosiła 37,5 miesiąca (zakres: 12-54 miesiące)]

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) [30].

Punkt końcowy	Anakinra; N=14 n* (%)
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	0 (0)
Reakcje z miejsca podania	4 (29)
Nadmierny przyrost masy ciała	2 (14)
Poważne zapalenie jamy ustnej	1 (7)

* liczba pacjentów.

Stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) było bardzo dobre u wszystkich pacjentów. Żaden z chorych nie zrezygnował z leczenia z powodu działań niepożądanych. Obserwowano 3 główne działania niepożądane: rumień w miejscu wkłucia, występujący szczególnie na początku leczenia (N=4), nadmierny przyrost masy ciała u 2 pacjentów oraz poważne zapalenie jamy ustnej u jednego chorego (nie wykazano zakażenia). Zapalenie jamy ustnej uległo poprawie wskutek przerwania leczenia na okres 1. tygodnia. Nie obserwowano poważnych infekcji wymagających hospitalizacji lub przerwania leczenia na dłuższy okres czasu [30].

Badanie Leslie i wsp. 2006 [33] [mediana okresu leczenia i obserwacji wynosiła 17,7 miesiąca (zakres: 1-39,1 miesiąca)]

Podczas leczenia anakinrą obserwowano występowanie łagodnych reakcji w miejscu wkłucia, stopniowo słabnących u pacjentów. Trzech dorosłych chorych raportowało wzrost masy ciała [33].

W badaniach Gattorno i wsp. 2007 [31], Caroli i wsp. 2007 [32], Houx i wsp. 2015 [39] nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Ocenę profilu bezpieczeństwa w badaniu Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34]-[37] przeprowadzono zbiorczo u wszystkich pacjentów włączonych do badania (a więc z różnymi wskazaniami), w związku z czym jej wyniki przedstawiono w rozdziale poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa anakinry (rozdział 7.1).

5.6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*; CAPS)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne o wysokiej wiarygodności, pozwalające na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej kanakinumabu z placebo w leczeniu pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) oraz prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej (seria przypadków), w którym kanakinumab podawany był dużej grupie pacjentów z CAPS (N=166). Dodatkowo odszukano 5 prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych/opisowych (serie przypadków) w których oceniano efektywność kliniczną kanakinumabu w mniej licznych grupach pacjentów (od 6 do 68 chorych). Należy podkreślić, że w niniejszej analizie uwzględniono liczne badania o wysokiej i średniej wiarygodności dotyczące zastosowania kanakinumabu w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). Zdecydowano o nieuwzględnianiu badań będących opisami od 1. do 3 pacjentów przyjmujących kanakinumab, z uwagi na ich niską wiarygodność, jak również ze względu na fakt, że podane w nich wyniki efektywności kanakinumabu przedstawione były w formie opisowej i nie mogły posłużyć do porównania z technologią wnioskowaną (anakinrą). W niniejszym rozdziale nie uwzględniono również wyników badania Anton i wsp. 2015 [238], ze względu na brak możliwości zdobycia pełnego tekstu publikacji – wyniki badania opisane na podstawie abstraktu przedstawiono w rozdziale 14.6.

Przeprowadzenie meta-analizy wyników badań opisowych oceniających efektywność kanakinumabu nie było możliwe ze względu na dużą ich heterogeniczność dotyczącą: włączonej populacji (chorzy z różnym nasileniem objawów), definicji punktów końcowych, sposobu raportowania wyników (mediana, zakres, odsetek pacjentów, brak podania wartości SD).

5.6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*; CAPS) – NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno opublikowane, randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem – badanie Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49], dotyczące oceny efektywności klinicznej kanakinumabu w porównaniu do placebo, w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Większość chorych włączonych do badania Lachmann i wsp. 2009 cierpiała na zespół Muckle-Wellsa, tylko u dwóch chorych rozpoznano zarówno

MWS jak i noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (CINCA/NOMID), analizowana populacja obejmowała dorosłych i dzieci. Badanie opisano w 2 publikacjach pełnotekstowych [41], [42]; 6 abstraktach konferencyjnych [44]-[49] oraz na stronie rejestrów badań klinicznych [43]. Analizowana próba kliniczna składała się z 3 faz: w I fazie (otwartej) 35 pacjentów przyjmowało jednorazowe podanie kanakinumabu w dawce 150 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego; w fazie II (podwójnie maskowanej) chorzy, u których raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie I (N=34), byli randomizowani do dwóch grup otrzymujących odpowiednio przez 24 tygodnie: kanakinumab w dawce 150 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=15) lub placebo (N=16) - do II fazy badania nie włączono 3 chorych, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie w fazie I. W fazie III (otwartej) pacjenci którzy ukończyli II fazę badania lub u których przed ukończeniem II fazy nastąpił nawrót choroby, otrzymywali co najmniej 2 dawki kanakinumabu (czas trwania tej fazy wynosił minimum 16 tygodni). Kanakinumab we wszystkich fazach badania podawany był raz na 8 tygodni w dawce 150 mg (lub w dawce 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej 40 kg lub mniej), w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Okres leczenia i obserwacji wynosił 48 tygodni. Analiza odpowiedzi na leczenie przeprowadzona została w populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w każdej z faz badania. Ocenę poziomu reaktantów ostrej fazy przeprowadzono u wszystkich pacjentów uczestniczących w fazie II badania. Wyniki dotyczące oceny jakości życia przedstawiono dla wszystkich chorych, u których dokonano oceny tego punktu końcowego.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu Lachmann i wsp. 2009 [41].

Tabela 37. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu dotyczącym zastosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [41].

Badanie/Punkt końcowy
Badanie Lachmann i wsp. 2009 [41]
Skuteczność kliniczna
Pierwszorzędowe punkty końcowe założone przez Autorów badania
Odsetek pacjentów raportujących nawrót choroby w grupie leczonej kanakinumabem względem placebo, w randomizowanej (II) fazie badania. Nawrót choroby definiowano jako: podwyższone (>30 mg/l) wartości surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP) oraz nasilenie choroby określane przez badacza jako łagodne, umiarkowane lub poważne lub jako minimalne ale z towarzyszącą wysypką o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub poważnym. Nasilenie objawów choroby było oceniane w 5-punktowej skali (brak objawów, minimalne, łagodne, umiarkowane, poważne).
Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu
Odsetek pacjentów raportujących całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie I (otwartej). Całkowita odpowiedź była definiowana jako: nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza, brak lub minimalna wysypka, prawidłowe (<10 mg/l) wartości surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP).
Poziom reaktantów ostrej fazy: surowiczy amyloid A (ang. <i>Serum Amyloid A</i> ; SAA), białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; CRP).
Ocena nasilenia choroby przeprowadzana przez pacjentów i badaczy na podstawie 5-stopniowej skali definiującej obecność objawów: brak, minimalne, łagodne, umiarkowane lub poważne.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Badanie/Punkt końcowy

Ocena stanu zdrowia/ jakości życia przeprowadzana w oparciu o następujące kwestionariusze w populacji pacjentów powyżej 17. roku życia: FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), SF-36 (ang. *36-item Short Form Health Survey*), HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*) oraz w oparciu o kwestionariusz CHQ-PF28 (ang. *Child Health Questionnaire, Parent Form 28*) w populacji pacjentów poniżej 17. roku życia.

Kwestionariusz FACIT-F ocenia ogólny stan zdrowia ze szczególnym uwzględnieniem uczucia zmęczenia. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 52, wyższy wynik oznacza mniejsze uczucie zmęczenia. Kwestionariusz SF-36 ocenia wpływ choroby na ogólną jakość życia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 elementów jakości życia i umożliwia ogólną ocenę jakości życia/ stanu zdrowia. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszą jakość życia; 100 najlepszą. Kwestionariusz HAQ ocenia wydolność fizyczną pacjenta, zaburzenia czynnościowe oraz jakość życia chorego poprzez 20 pytań dotyczących trudności w wykonywaniu ośmiu podstawowych czynności życia codziennego. Odpowiedź mieści się w zakresie 0-3 gdzie 0 oznacza wykonanie czynności bez problemu, 3 – niezdolność do wykonania czynności. Kwestionariusz CHQ-PF28 wypełniany jest przez rodziców/opiekunów dzieci w wieku od 5 do 17 lat, wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, gdzie wartości powyżej 50 oznaczają wyższą jakość życia od przeciętnej, dla dziecka w Stanach Zjednoczonych.

Profil bezpieczeństwa.

W badaniu Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49] kanakinumab stosowano w dawce 2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, co 8 tygodni, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ilaris® [353].

5.6.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES; CAPS*) – NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

Tabela 38. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [41], [42].

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci rozpoczynający fazę I; N=35	Początek fazy I		Początek fazy II		Koniec fazy II		Porównanie wyników między grupami – koniec fazy II			Koniec fazy III
		Grupa badana – kanakinumab N=15	Grupa kontrolna – placebo N=16	Grupa badana – kanakinumab N=15	Grupa kontrolna – placebo N=16	Grupa badana – kanakinumab N=15	Grupa kontrolna – placebo N=16	RR/RB/Peto OR [95% CI]**	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]**	Grupa badana – kanakinumab N=31
CRP [mg/l]; mediana (zakres)	20,0 (2,0-104,9)	19,6 (2,0-102,4)	26,0 (7,8-104,9)	2,3 (0,6-8,8)	5,3 (0,6-30,5)	2,3 (0,2-15,1)	24,4 (3,1-104,8)	-#	<0,001*	Nd.	2,1 (0,2-46,6)
SAA [mg/l]; mediana (zakres)	48,9 (2,8-530,0)	48,2 (4,4-508,0)	111,9 (8,5-530,0)	6,3 (0,0-34,6)	9,5 (2,1-152,0)	6,1 (0,0-38,9)	43,4 (3,1-560,0)	-#	0,002*	Nd.	5,4 (0,7-80,9)
IL-6 [pg/ml]; ref [42]	4,1	Bd.	Bd.	1,6 N=13	2,3 N=12	1,7 N=11	5,2 N=13	-#	-	Nd.	Bd.
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	34 (97)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	15 (100)	Bd.	-	-	Bd.	28/29 (97)^
Nawrót choroby, n (%)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0 (0)	13 (81)	Peto OR=0,04 [0,01; 0,16]	<0,001*	NNT=2 [2; 2]	Bd.
Ocena nasilenia objawów dokonywana przez badacza, n (%)	brak	0	0	9 (60)	8 (50)	8 (53)	0	Peto OR=14,82 [3,04; 72,19]	<0,05**	NNT=2 [2; 4]	20 (65)
	minimalne	2 (6)	1 (7)	4 (27)	8 (50)	7 (47)	4 (25)	RB=1,87 [0,72; 5,12]	>0,05**	Nd.	10 (32)
	łagodne	7 (20)	2 (13)	5 (31)	2 (13)	0	8 (50)	Peto OR=0,08 [0,02; 0,39]	<0,05**	NNT=2 [2; 5]	1 (3)
	umiarkowane	22 (63)	10 (67)	9 (56)	0	0	4 (25)	Peto OR=0,12 [0,01; 0,92]	<0,05**	NNT=4 [3; 64]	0
	poważne	4 (11)	2 (13)	2 (12)	0	0	0	-	-	Nd.	0
	ogółem	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,001*	Nd.
Nasilenie wysypki oceniane przez badacza, n (%)	brak	4 (11)	1 (7)	13 (87)	13 (81)	14 (93)	5 (31)	RB=2,99 [1,61; 6,64]	<0,05**	NNT=2 [2; 4]	29 (94)
	minimalne	6 (17)	3 (20)	2 (13)	3 (19)	1 (7)	3 (19)	RR=0,36 [0,05; 2,20]	>0,05**	Nd.	2 (6)
	łagodne	9 (26)	4 (27)	5 (31)	0	0	5 (31)	Peto OR=0,11 [0,02; 0,70]	<0,05**	NNT=4 [2; 14]	0
	umiarkowane	15 (43)	7 (47)	5 (31)	0	0	3 (19)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,31]	>0,05**	Nd.	0
	poważne	1 (3)	0	1 (6)	0	0	0	-	-	Nd.	0

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



	ogółem	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,001*	Nd.	-
Ocena nasilenia objawów dokonywana przez pacjenta, n (%)	brak	4 (11)	2 (13)	2 (12)	9 (60)	8 (50)	6 (40)	0	Peto OR=11,94 [2,07; 68,99]	<0,05**	NNT=3 [2; 7]	17 (55)
	minimalne	6 (17)	2 (13)	2 (12)	4 (27)	5 (31)	4 (27)	5 (31)	RR=0,85 [0,29; 2,47]	>0,05**	Nd.	9 (29)
	łagodne	8 (23)	4 (27)	3 (19)	0	2 (12)	1 (7)	4 (25)	RR=0,27 [0,04; 1,54]	>0,05**	Nd.	1 (3)
	umiarkowane	9 (26)	5 (33)	3 (19)	0	0	0	6 (38)	Peto OR=0,10 [0,02; 0,56]	<0,05**	NNT=3 [2; 8]	2 (6)
	poważne	4 (11)	2 (13)	2 (12)	1 (7)	0	4 (27)^	0	Peto OR=9,94 [1,26; 78,52]	<0,05**	NNH=3 [1; 24]	1 (3)
	brak danych	4 (11)	0	4 (25)	1 (7)	1 (6)	0	1 (6)	Peto OR=0,14 [0,003; 7,28]	>0,05**	Nd.	1 (3)
	ogółem	-	-	-	-	-	-	-	-	0,28*	Nd.	-

* wartości podane w publikacji referencyjnej (ocena istotności statystycznej przeprowadzana w oparciu o dokładny test permutacji z równo rozłożonymi wynikami, uwzględniający stratyfikację według kohorty). **wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej. # brak możliwości przeprowadzenia obliczeń z powodu braku podania wartości SD. ^^ w opinii badacza objawy raportowane przez 3 pacjentów nie były związane z CAPS, lekarz prowadzący odnotował brak lub występowanie minimalnych objawów CAPS w tym czasie. ^ wyniki dla 29 pacjentów, którzy ukończyli III fazę badania. Bd. – brak danych. CRP – białko C-reaktywne, SAA – surowiczy amyloid A, IL-6 – interleukina 6, Nd. – nie dotyczy.

Spośród 35 pacjentów włączonych do I fazy badania, u 34 chorych (97,1%) raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie kanakinumabem. Odpowiedź na zastosowane leczenie utrzymywała się u wszystkich (100%) chorych przyjmujących kanakinumab przez kolejne 24 tygodnie czasu trwania II, randomizowanej fazy badania. W grupie przydzielonej do stosowania placebo, nawrót choroby wystąpił u 13 (81%) pacjentów w tym samym okresie obserwacji. W fazie III, w której wszyscy chorzy ponownie leczeni byli kanakinumabem, odpowiedź na leczenie raportowano u 97% osób. W II, randomizowanej fazie badania, brak lub minimalne nasilenie objawów choroby raportowane było u 100% i 66,7% chorych leczonych kanakinumabem, w ocenie odpowiednio badaczy i pacjentów. Pod koniec fazy III, brak lub minimalne nasilenie objawów choroby obserwowano u 96,8% chorych w ocenie badaczy i 86,7% w ocenie pacjentów. Początkowo znacznie podniesiony poziom surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP) osiągnął wartości prawidłowe (<10 mg/l) po rozpoczęciu terapii kanakinumabem w fazie I i utrzymał się w zalecanym zakresie w grupie leczonej kanakinumabem w fazie II. U pacjentów przyjmujących placebo, wartości SAA i CRP, znacząco wzrosły wskutek przerwania terapii kanakinumabem w fazie II i wróciły do wartości prawidłowych po wznowieniu leczenia w fazie III [41], [42].

Uwzględniając wyniki uzyskane przez pacjentów na koniec randomizowanej fazy badania (faza II) wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę kanakinumabu nad placebo w odniesieniu do: redukcji poziomu CRP i SAA oraz odsetka pacjentów raportujących nawrót choroby. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pacjentów i badaczy raportował brak objawów choroby CAPS oraz wysypki w wyniku stosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo. Jednocześnie, u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszego odsetka chorych leczonych kanakinumabem wykazano łagodnie do umiarkowanego nasilenie objawów choroby CAPS oceniane przez badacza, w porównaniu z placebo [41]. Należy jednak podkreślić, że wartości początkowe poziomu CRP i SAA były wyższe w grupie przyjmującej placebo niż kanakinumab, co osłabia wnioskowanie statystyczne dla porównania pomiędzy grupami.

Obliczone parametry NNT/NNH wykazały, że:

- podawanie kanakinumabu zamiast placebo dwóm pacjentom (NNT=2) wiąże się z uniknięciem wystąpienia nawrotu choroby u jednego pacjenta w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- podawanie kanakinumabu zamiast placebo dwóm pacjentom (NNT=2) wiąże się z brakiem objawów choroby (raportowanych przez badacza) u jednego pacjenta w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,

- podawanie kanakinumabu zamiast placebo dwóm pacjentom (NNT=2) wiąże się z uniknięciem wystąpienia łagodnych objawów choroby (raportowanych przez badacza) u jednego pacjenta w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- podawanie kanakinumabu zamiast placebo czterem pacjentom (NNT=4) wiąże się z uniknięciem wystąpienia umiarkowanych objawów choroby (raportowanych przez badacza) u jednego pacjenta w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- podawanie kanakinumabu zamiast placebo dwóm pacjentom (NNT=2) wiąże się z brakiem wysypki u jednego pacjenta w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- podawanie kanakinumabu zamiast placebo czterem pacjentom (NNT=4) wiąże się z uniknięciem wystąpienia łagodnej wysypki u jednego pacjenta w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- podawanie kanakinumabu zamiast placebo trzem pacjentom (NNT=3) wiąże się z brakiem objawów choroby (raportowanych przez pacjenta) u jednego chorego w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- podawanie kanakinumabu zamiast placebo trzem pacjentom (NNT=3) wiąże się z uniknięciem wystąpienia umiarkowanych objawów choroby (raportowanych przez pacjenta) u jednego chorego w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- podawanie kanakinumabu zamiast placebo trzem pacjentom (NNH=3) wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych objawów choroby (raportowanych przez pacjenta) u jednego chorego w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (powyższy wynik należy interpretować z ostrożnością, gdyż w opinii badacza objawy raportowane przez 3 pacjentów nie były związane z CAPS, a lekarz prowadzący odnotował brak lub występowanie minimalnych objawów CAPS w tym czasie).

Tabela 39. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) – wpływ na jakość życia chorych [42], [45].

Punkt końcowy	Wynik dla ogólnej populacji zdrowych osób w Stanach Zjednoczonych; średnia±SD	Liczba analizowanych pacjentów w badaniu Lachmann i wsp. 2009 *	Wartość początkowa w badaniu; średnia±SD	Koniec fazy I (8. tydzień); średnia±SD	Zmiana względem wartości początkowej; średnia; wartość p	Koniec badania – fazy III (48. tydzień); średnia±SD	Zmiana względem wartości początkowej; średnia±SD; wartość p
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza ang. 36-item Short Form Health Survey (SF-36); zakres: 0-100#							
Wskaźnik zdrowia fizycznego	50,0 ±10,0	23	40,0 ±9,6	51,0 ± 8,3 N=20	9,5 p<0,05	48,5 ±12,6 N=22	8,2 ±9,4 p<0,05
Wskaźnik zdrowia psychicznego	50,0 ±10,0	23	43,1 ±12,3	47,3 ± 13,4 N=20	3,6	48,9 ±12,4 N=22	6,3 ±12,4 p<0,05
Funkcjonowanie fizyczne	84,2 ±23,3	23	74,1 ±28,8	Bd.	Bd.	82,6 ±25,7	8,5 ±23,0
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	80,9 ±34,0	26	50,0 ±48,0	Bd.	Bd.	76,0 ±40,3	26,0 ±47,7
Dolegliwości bólowe	75,2 ±23,7	25	48,0 ±23,0	Bd.	Bd.	76,5 ±30,2	28,6 ±31,8
Ogólne poczucie zdrowia	71,9 ±20,3	25	46,4 ±17,2	Bd.	Bd.	60,8 ±23,2	14,4 ±17,6
Witalność	60,9 ±20,9	26	42,5 ±22,2	Bd.	Bd.	60,0 ±28,5	17,5 ±30,5
Funkcjonowanie społeczne	83,3 ±22,7	25	67,5 ±29,1	Bd.	Bd.	77,5 ±33,5	10,0 ±36,3
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	81,3 ±33,0	25	58,7 ±46,4	Bd.	Bd.	73,3 ±41,9	14,7 ±46,2
Poczucie zdrowia psychicznego	74,7 ±18,1	26	64,5 ±21,5	Bd.	Bd.	74,2 ±21,7	9,7 ±20,5
Ocena jakości życia na podstawie pozostałych kwestionariuszy							
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza ang. FACIT-fatigue (zakres: 0-52)	43,6 ±9,4	26	27,4 ±13,0	40,6 ± 12,0 N=24	13,5 N=24 p<0,05	39,5 ±14,7	12,2 ±16,9 p<0,05
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza ang. HAQ-DI (zakres: 0-3)	Nie oceniano	26	0,41 ±0,6	0,17 ± 0,4 N=25	-0,26 N=25 p<0,05	0,27 ±0,5	-0,14 ±0,4
Ocena jakości życia pacjentów pediatrycznych na podstawie kwestionariusza CHQ-PF28	50,0	5	43,4	53,4	Bd.	50,1	Bd.

*liczba pacjentów dla których możliwa była ocena zarówno na początku jak i końcu badania. Bd.-brak danych. # wyniki obliczeń podano w publikacjach referencyjnych. SF-36 - ang. *36-item Short Form Health Survey*; HAQ - DI - ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*; FACIT-F - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; CHQ-PF28 - ang. *Child Health Questionnaire, Parent Form 28*.

Po podaniu pierwszej dawki kanakinumabu obserwowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę jakości życia chorych ocenianą na podstawie kwestionariuszy FACIT-F (ocena uczucia zmęczenia), HAQ – DI (ocena zdolności pacjenta do wykonywania codziennych czynności) i komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36. Uzyskana poprawa była trwała (podobne wyniki raportowano pod koniec badania, po 48-tygodniowym okresie leczenia), jakość życia pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem była zbliżona do przeciętnej jakości życia raportowanej w populacji zdrowych osób [42], [45].

W tabeli poniżej podano wyniki dotyczące oceny jakości życia 7 pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS), włączonych do badania Lachmann i wsp. 2009 [41] i pochodzących z jednego ośrodka we Francji, którzy przyjmowali kanakinumab przez średni okres wynoszący $4,8 \pm 0,8$ lat. U wszystkich pacjentów w czasie ostatniej wizyty raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie definiowaną jako nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza, brak lub minimalna wysypka oraz prawidłowe wartości surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP) [47]-[49].

Tabela 40. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) – wpływ na jakość życia chorych [47]-[49].

Punkt końcowy	Wynik dla ogólnej populacji zdrowych osób w Stanach Zjednoczonych; średnia \pm SD	Wartość początkowa w badaniu; N=7; średnia \pm SD	Koniec badania (48. tydzień); N=7; średnia \pm SD*	Ostatnia wizyta; N=7; średnia \pm SD*
Kwestionariusz FACIT-F	43,5	25,1 \pm 11,3	42,6 \pm 5,8 p < 0,05	42,3 \pm 6,9 p < 0,05
Kwestionariusz SF-36 – wskaźnik zdrowia fizycznego	50	37,7 \pm 4,8	49,7 \pm 4,9 p < 0,05	48,6 \pm 10,6 p < 0,05
Kwestionariusz SF-36 – wskaźnik zdrowia psychicznego	50	34,1 \pm 11,4	44,1 \pm 9	43,9 \pm 8,7
Kwestionariusz HAQ	-	0,64 \pm 0,73	0,32 \pm 0,56	0,52 \pm 0,83

* wartość p obliczana względem wartości początkowej w badaniu. FACIT-F - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; SF-36 - ang. *Medical Outcomes Study Short Form-36 survey*; HAQ - ang. *Health Assessment Questionnaire*.

Wyniki badania potwierdzają, że terapia kanakinumabem prowadzi do długotrwałego utrzymania poprawy jakości życia u pacjentów z CAPS [47]-[49], obserwowanej w badaniu głównym, w którym okres obserwacji wyniósł 48 tygodni [41].

5.6.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES; CAPS*) – NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO

Tabela 41. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*) [41], [43].

Punkt końcowy	Faza badania							Cały okres badania; ref [43]; N=35
	Faza I; N=35	Faza II**					Faza III; N=31	
		Grupa badana kanakinumab; N=15	Grupa kontrolna placebo; N=16	RR/RB/Peto OR [95% CI]##	Wartość p##	NNH [95%CI]#		
	n^ (%)							
Zgon	0	0	0	-	-	Nd.	0	0
Ciężkie działania niepożądane#	0	0	0	-	-	Nd.	2 (6)	2 (6)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	0	0	0	-	-	Nd.	1 (3)	Bd.
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	29 (83)	15 (100)	14 (88)	RR=1,14 [0,84; 1,52]	>0,05	Nd.	24 (77)	35 (100)
Poważne działania niepożądane##	4 (11)	1 (7)	0	Peto OR=7,90 [0,16; 398,87]	>0,05	Nd.	4 (13)	Bd.
Jakiegokolwiek infekcje	12 (34)	12 (80)	9 (56)	RR=1,42 [0,86; 2,50]	>0,05	Nd.	10 (32)	Bd.
Podejrzenie infekcji	7 (20)	10 (67)	4 (25)	RR=2,67 [1,16; 6,89]	<0,05 0,03*	2 [1; 16]	5 (16)	Bd.
Reakcje w miejscu podania	Bd.	2 (13)	1 (6)	RR=2,13 [0,30; 15,44]	>0,05	Nd.	Bd.	Bd.
	Działania niepożądane występujące u >7% pacjentów							
Zapalenie nosogardzieli	4 (11)	4 (27)	2 (12)	RR=2,13 [0,53; 9,08]	>0,05	Nd.	4 (13)	12 (34)
Katar	4 (11)	1 (7)	2 (12)	RB=0,53 [0,07; 3,72]	>0,05		0	6 (17)
Zapalenie oskrzeli	3 (9)	1 (7)	1 (6)	RR=1,07 [0,12; 9,69]	>0,05		0	4 (11)
Nudności	3 (9)	1 (7)	1 (6)	RR=1,07 [0,12; 9,69]	>0,05		1 (3)	5 (14)
Przyrost masy ciała	3 (9)	0	0	-	-		1 (3)	4 (11)
Grypa	1 (3)	2 (13)	3 (19)	RB=0,71 [0,16; 3,15]	>0,05		0	6 (17)
Owrodzenie jamy ustnej	1 (3)	0	2 (12)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,26]	>0,05		0	3 (9)
Nieżyt żołądka i jelit	0	2 (13)	1 (6)	RR=2,13 [0,30; 15,44]	>0,05		2 (6)	4 (11)
Urazy stawów	0	2 (13)	1 (6)	RR=2,13 [0,30; 15,44]	>0,05		0	3 (9)
Infekcje dróg	0	2 (13)	0	Peto OR=8,48	>0,05		1 (3)	2 (6)

Punkt końcowy	Faza badania								
	Faza I; N=35	Faza II**				Wartość p##	NNH [95%CI]#	Faza III; N=31	Cały okres badania; ref [43]; N=35
		Grupa badana kanakinumab; N=15	Grupa kontrolna placebo; N=16	RR/RB/Peto OR [95% CI]##					
moczowych				[0,51; 142,39]					
Infekcje wirusowe	0	2 (13)	0	Peto OR=8,48 [0,51; 142,39]	>0,05		0	2 (6)	
Ból głowy	0	2 (13)	0	Peto OR=8,48 [0,51; 142,39]	>0,05		3 (10)	5 (14)	
Kaszel	0	2 (13)	0	Peto OR=8,48 [0,51; 142,39]	>0,05		0	2 (6)	
Biegunka	0	1 (7)	2 (12)	RB=0,53 [0,07; 3,72]	>0,05		5 (16)	7 (20)	
Zawroty głowy (ang. vertigo)	2 (6)	0	0	-	-		3 (10)	3 (9)	

^liczba pacjentów. * wartości podane w publikacji referencyjnej. **średni okres podawania kanakinumabu wynosił 169 dni, placebo – 118 dni. #działania niepożądane definiowane według wstępnie określonych kryteriów. ## działania niepożądane ocenione jako poważne przez badacza, # wartości obliczone przez Autorów analizy klinicznej, Bd. – brak danych.

Terapia kanakinumabem w okresie 48 tygodni badania charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Raportowano wystąpienie 2 ciężkich działań niepożądanych: nawracającą, oporną na antybiotykoterapię infekcję dolnych dróg moczowych i sepsę u jednego chorego oraz zawroty głowy (ang. *vertigo*), podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, ostrą postać jaskry i obustronną ślepotę (powikłania CAPS) u drugiego chorego. Tylko jeden pacjent przerwał leczenie z powodu występujących działań niepożądanych. W I i II fazie badania większość pacjentów (>91%) nie raportowała reakcji w miejscu podania, u 4 chorych wystąpiły takie reakcje o łagodnym stopniu nasilenia. W fazie II i III nie obserwowano reakcji w miejscu podania u 13 z 15 (87%) pacjentów przyjmujących kanakinumab i 15 z 16 (94%) przyjmujących placebo [41], [42]. Przeprowadzone porównanie wykazało, że jedynym działaniem niepożądanym występującym istotnie statystycznie ($p<0,05$) częściej w grupie leczonej kanakinumabem w porównaniu z placebo było podejrzenie infekcji.

Obliczony parametr NNH wykazał, że podawanie kanakinumabu zamiast placebo dwóm pacjentom (NNH=2) wiąże się z wystąpieniem podejrzenia infekcji u jednego chorego w analizowanej populacji w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

5.6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES; CAPS*) – NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH/OPISOWYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno opublikowane, otwarte, prospektywne, opisowe (seria przypadków) badanie III fazy – badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63], dotyczące długoterminowej oceny efektywności klinicznej kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Do badania włączono 166 chorych z różnymi fenotypami CAPS: chorych z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), zespołem Muckle-Wellsa (MWS) oraz zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS). Badanie opisano w 1. publikacji pełnotekstowej [50], 12 abstraktach konferencyjnych [52]-[63] (część z nich dotyczyła wstępnych wyników badania) oraz na stronie rejestrów badań klinicznych [51]. Dorośli i pediatryczni (powyżej 3 lat) pacjenci z CAPS, wcześniej nieleczeni lub leczeni kanakinumabem przyjmowali kanakinumab w dawce 150 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego lub w dawce 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej 40 kg lub mniej, raz na 8 tygodni przez okres czasu do 2 lat. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dawka kanakinumabu mogła być zwiększona do 600 mg lub 8 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej 40 kg lub mniej, istniała też możliwość zwiększenia częstotliwości podań leku. Analizę punktów końcowych przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Mediana okresu leczenia wynosiła 414 dni (29-687 dni) w populacji wszystkich pacjentów i 290 dni (29-625 dni) w populacji pacjentów pediatrycznych [50].

Oszukano również 5 prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych/opisowych (serie przypadków), [64]-[66], [67]-[70], [71], [72]-[75], [76]-[78] których charakterystykę podano w tabelach poniżej. W poniższym rozdziale przedstawiono też wyniki dotyczące oceny skuteczności kanakinumabu, raportowane w badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11], a nie uwzględnione w rozdziale 5.1. dotyczącym wyłącznie porównania anakinry z kanakinumabem.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 42. Charakterystyka badań obserwacyjnych/opisowych (serie przypadków) włączonych do oceny efektywności kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*).

Rodzaj badania	Referencje	Populacja	Schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji
Badania prospektywne				
Badanie opisowe (seria przypadków), otwarte, prospektywne, bez grupy kontrolnej, fazy II; badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2)*.	[64]-[66]	Do badania włączono 34 pacjentów, w referencji [64] podano wyniki dla populacji pediatrycznej z CAPS (N=7) obejmującej chorych z MWS: N=5 i z CINCA/NOMID: N=2.	Kanakinumab podawany w dawce 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej do 40 kg lub w dawce 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego [pacjenci, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie w 7 dni po podaniu podskórnym otrzymywali dodatkową dawkę kanakinumabu (5 lub 10 mg/kg) podawaną dożylnie (dawka była dostosowywana po nawrocie choroby)].	Zakres: 126-463 dni
Badanie opisowe (seria przypadków), otwarte, prospektywne, bez grupy kontrolnej, fazy I/II; badanie Sibley i wsp. 2015.	[72]-[75]	Dorośli i pediatryczni pacjenci z zespołem CINCA/NOMID: N=6.	Kanakinumab podawany w dawce 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg (2 mg/kg masy ciała u pacjentów ≤40 kg) lub w dawce 300 mg (lub 4 mg/kg), z możliwością podniesienia dawki do 600 mg (lub 8 mg/kg) co 4 tygodnie, w postaci wstrzyknięcia podskórnego.	24 miesiące
Badanie opisowe (seria przypadków), otwarte, prospektywne, bez grupy kontrolnej; badanie Imagawa i wsp. 2013.	[76]-[78]	Dorośli i pediatryczni pacjenci japońscy z CAPS; N=19 (chorzy z MWS: N=7, z CINCA/NOMID: N=12).	Kanakinumab podawany w dawce 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg (2 mg/kg masy ciała u pacjentów ≤40 kg) co 8 tygodni. W przypadku braku całkowitej odpowiedzi na leczenie dozwolone było stopniowe zwiększenie dawki do do 600 mg lub 8 mg/kg masy ciała (u pacjentów ≤40 kg) lub zwiększenie częstości podań.	24 tygodnie
Kanakinumab stosowany w ramach praktyki klinicznej (badania retrospektywne)				
Badanie opisowe (seria przypadków), otwarte, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, wielośrodkowe; badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015.	[67]-[70]	Dorośli i pediatryczni pacjenci z CAPS (wszystkie fenotypy); N=68.	Kanakinumab podawany w ramach praktyki klinicznej (grupa I: 150 mg u pacjentów dorosłych lub 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej poniżej 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 8 tygodni; grupa II: 300 mg u pacjentów dorosłych lub 4 mg/kg masy ciała u dzieci <40 kg co 8 tygodni; grupa III: 600 mg co 8 tygodni lub 300 mg co 4 tygodnie u dorosłych i ≥8 mg/kg u dzieci co 8 tygodni).	Mediana: 28 miesięcy
Badanie obserwacyjne (kliniczno-kontrolne), wielośrodkowe, otwarte, retrospektywne, z historyczną grupą kontrolną; badanie Caorsi i wsp. 2013.	[7]-[11]	Dorośli i pediatryczni pacjenci z CAPS; N=13 (chorzy z MWS: N=4, z CINCA/NOMID: N=7, z nakładającym się fenotypem MWS/CINCA/NOMID: N=2). Dwunastu pacjentów uczestniczyło wcześniej w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63].	Kanakinumab podawany w ramach praktyki klinicznej, w dawce będącej kontynuacją leczenia w ramach badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63]. Początkowy zakres dawek kanakinumabu wynosił od 2 do 6 mg/kg, podawanych co 8 tygodni w postaci wstrzyknięcia podskórnego, końcowy zakres dawek od 2 do 5,9 mg/kg co 4 do 10 tygodni.	12 miesięcy
Badanie opisowe (seria	[71]	Pediatryczni pacjenci z CAPS; N=10 (chorzy z	Kanakinumab podawany w ramach praktyki klinicznej w dawce 2	Mediana 21

5.6. Analiza efektywności klinicznej kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*)

przypadków), otwarte, bez grupy kontrolnej, jednośrodkowe; badanie Russo i wsp. 2014.		MWS: N=8; chorzy z CINCA/NOMID: N=2)	mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej poniżej 40 kg lub w dawce 150 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 8 tygodni (u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie dawka była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8,7 mg/kg).	miesiące (zakres: 12-31)
--	--	--------------------------------------	--	--------------------------

*w referencji [66]- przedstawiono wyniki leczenia 4 pacjentów włączonych następnie do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2), w niniejszej analizie nie podano wyników tego badania, gdyż zastosowana w nim dawka kanakinumabu (10 mg/kg w postaci podania dożylnego) jest niezgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ilaris® [353].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach: Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[66], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67], Russo i wsp. 2014 [71], Sibley i wsp. 2015 [72]-[75], Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78], Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11].

Tabela 43. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach obserwacyjnych/opisowych (serie przypadków), dotyczących zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7], [50], [64], [67], [71], [72], [76].

Badanie/Punkt końcowy		
Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]		
Skuteczność kliniczna (w badaniu nie zdefiniowano pierwszorzędowych punktów końcowych)		
Całkowita odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, ocena nasilenia choroby, poziom reaktantów ostrej fazy (SAA i CRP), jakość życia - analizowane punkty zdefiniowano według kryteriów przyjętych w badaniu Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49] opisanym w powyższym rozdziale 5.6.1.		
Profil bezpieczeństwa.		
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[65]*	Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70]	Russo i wsp. 2014 [71]
Skuteczność kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy założony przez Autorów badania)		
Czas do nawrotu choroby po wcześniejszym uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza, brak lub minimalna wysypka, prawidłowe (<10 mg/l) wartości surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP). Nawrót choroby definiowano jako: podwyższone (>30 mg/l) wartości surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP) oraz nasilenie choroby określane przez badacza jako łagodne, umiarkowane lub poważne lub jako minimalne ale z towarzyszącą wysypką o nasileniu łagodnym, umiarkowanym	Całkowita odpowiedź na leczenie podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Ocena nasilenia choroby była przeprowadzana przez badaczy przy pomocy wizualnej skali analogowej (ang. <i>Visual Analogue Scale; VAS</i>); zakres 0-10 gdzie 0 oznacza brak objawów. Całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako nasilenie choroby w skali VAS ≤ 2 oraz wartość białka C-reaktywnego (CRP) $\leq 0,5$ mg/dl i poziom surowiczego amyloidu A (SAA) ≤ 10 mg/l. Częściowa odpowiedź na leczenie była definiowana jako nasilenie choroby w skali VAS w zakresie: >2 do ≤ 5 oraz wartość białka C-reaktywnego (CRP) w zakresie: >0,5 mg/dl	Poprawa w zakresie wskaźnika aktywności choroby (ang. <i>Disease Activity Score; DAS</i>) po 8 tygodniach leczenia. Poprawa była definiowana jako redukcja wyniku w skali DAS i stabilizacja lub poprawa w zakresie poziomu reaktantów ostrej fazy.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Badanie/Punkt końcowy		
lub poważnym.	do ≤ 3 mg/dl i poziom surowiczego amyloidu A (SAA) w zakresie: >10 mg/l do ≤ 30 mg/dl. Brak odpowiedzi na leczenie oznaczał brak spełnienia powyższych kryteriów.	
Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniach		
Odsetek pacjentów raportujących całkowitą odpowiedź na leczenie.	Częściowa odpowiedź na leczenie podczas ostatniej wizyty kontrolnej.	Ocena choroby resztkowej przeprowadzana przez badaczy i definiowana jako brak lub minimalne nasilenie choroby, wskaźnik DAS $\leq 3/20$ bez oceny któregośkolwiek z objawów jako poważny i prawidłowy poziom reaktantów ostrej fazy: białka C-reaktywnego (CRP) <20 mg/l i surowiczego amyloidu A (SAA) <10 mg/l. Ocena nasilenia choroby (ang. <i>Physician Global Assessment; PGA</i>) przeprowadzana była przez badacza w oparciu o 3-punktową skalę Likerta, zakres 0-2: 0-brak objawów, 1-łagodne do umiarkowanego nasilenie, 2-poważne nasilenie.
Ocena nasilenia choroby przeprowadzana przez badaczy.	Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.	Nawrót choroby definiowany jako: jakiegokolwiek zwiększenie wskaźnika DAS $>3/20$ z towarzyszącym wzrostem poziomu CRP lub SAA do >30 mg/l.
Poziom reaktantów ostrej fazy: surowiczy amyloid A (ang. <i>Serum Amyloid A; SAA</i>), białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein; CRP</i>).	Zmiana schematu dawkowania konieczna do uzyskania odpowiedzi na leczenie.	Ocena parametrów hematologicznych i biochemicznych, ocena tempa wzrostu, audiologiczna ocena słuchu.
Ocena farmakokinetyczna.		Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz CHAQ (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>); wyższy wynik oznacza niższą jakość życia.
Profil bezpieczeństwa.	Profil bezpieczeństwa.	Profil bezpieczeństwa.
Sibley i wsp. 2015 [72]-[75]	Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78]	Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11]
Skuteczność kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy założony przez Autorów badania)		Skuteczność kliniczna (brak zdefiniowania pierwszorzędowego punktu końcowego)
Odsetek pacjentów z całkowitą remisją (stanu zapalnego oraz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; OUN) po 6 miesiącach leczenia. Remisja stanu zapalnego była definiowana jako: poziom CRP ≤ 10 mg/l i remisja odnotowana jako całkowity wynik codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>) – średnia tygodniowa ocena zapisu symptomów ≤ 2 . Remisja w obrębie OUN definiowana była jako poziom białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym ≤ 15 komórek/ μ l oraz remisja zapisu symptomów w zakresie bólów głowy (średnia tygodniowa ocena $\leq 0,5$).	Odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby w 24 tygodniu terapii. Nawrót definiowano jako nasilenie choroby oraz zmiany skórne określane przez badacza jako co najmniej łagodne i poziom CRP >3 mg/dl i/lub SAA > 30 μ g/ml.	Całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza oraz prawidłowe wartości reaktantów ostrej fazy. Nasilenie choroby definiowano w 4-punktowej skali jako: 0-brak, 1-minimalne, 2-umiarkowane, 3-poważne.

Badanie/Punkt końcowy		
Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniach		Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza oraz podniesione wartości reaktantów ostrej fazy.
Ocena nasilenia bólu oraz całkowitego nasilenia objawów choroby w wizualnej skali analogowej (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; VAS).	Całkowita odpowiedź na leczenie (oceniana w 15. i 29. dniu leczenia) była definiowana jako: (1-remisja kliniczna) nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza (stosowano 5-punktową skalę Likerta obejmującą zakres: brak objawów, objawy o nasileniu: minimalnym, łagodnym, umiarkowanym i poważnym) oraz brak lub minimalne zmiany skórne; (2- remisja serologiczna): poziom CRP < 1mg/dl i/lub SAA < 10 µg/ml.	Brak odpowiedzi na leczenie definiowany jako nasilenie choroby określane jako umiarkowane lub poważne w ocenie badacza oraz podniesione wartości reaktantów ostrej fazy.
Poziom reaktantów ostrej fazy: ESR, SAA, CRP.	Kliniczna poprawa/remisja w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - OUN (oceniana tylko u pacjentów z zespołem CINCA/NOMID) i definiowana jako: średni tygodniowy zapis symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>) w zakresie bólów głowy <0,5 i prawidłowy poziom białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym ≤ 15 komórek/mm ³ .	Poziom reaktantów ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (ang. <i>Serum Amyloid A</i> ; SAA), białka C-reaktywnego (ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; CRP).
Obrazowanie mózgu i ucha wewnętrznego metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; MRI) w sekwencji FLAIR.		Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oceniającego jakość życia dzieci wypełnianego przez rodziców - CHQ-PF 50 (ang. <i>Child Health Questionnaire 50-item Parent Form</i>).
Audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku. Ocena słuchu była definiowana zgodnie z kryteriami ASHA (ang. <i>American Speech-Language-Hearing Association</i> ; amerykańskie stowarzyszenie zajmujące się zaburzeniami mowy i słuchu).		
Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (liczba komórek).		Audiologiczna ocena słuchu i ocena wzroku.
Pomiar wysokości i masy ciała.		
Profil bezpieczeństwa (oceniany na podstawie ang. <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0</i>).	Profil bezpieczeństwa.	Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

*w referencji [66]- przedstawiono wyniki leczenia 4 pacjentów włączonych następnie do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2), w niniejszej analizie nie podano wyników tego badania, gdyż zastosowana w nim dawka kanakinumabu (10 mg/kg w postaci podania dożylnego) jest niezgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ilaris® [353].

W powyższych badaniach: Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[65], Sibley i wsp. 2015 [72]-[75], Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70], Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11], Russo i wsp. 2014 [71], początkowy schemat dawkowania kanakinumabu (2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, co 8 tygodni), był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ilaris® [353]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie u pacjentów zwiększano dawkę do 600 mg lub 8 mg/kg masy ciała (u pacjentów ≤40 kg) - co jest rekomendowane lub zwiększano częstość podań (zgodnie z ChPL Ilaris® lek powinien być podawany co 8 tygodni). W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[65] pacjenci, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie w 7 dni po podaniu podskórnym, otrzymywali dodatkową dawkę kanakinumabu (5 lub 10 mg/kg) podawaną dożylnie, co jest niezgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Ilaris®. U dwóch pacjentów włączonych do badania Russo i wsp. 2014 zastosowano dawkę wyższą od zalecanej – odpowiednio 8,3 i 8,7 mg/kg [71]. W badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63] dwóch pacjentów przyjęło dawkę kanakinumabu 10 mg/kg podanego dożylnie, zgodnie z decyzją badacza [50].

5.6.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES; CAPS*) – NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH/ OPISOWYCH

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50] – populacja dorosłych i pediatryczna, N=166, okres leczenia i obserwacji: mediana 414 dni (29-687 dni) w populacji wszystkich pacjentów i 290 dni (29-625 dni) w populacji pacjentów pediatrycznych.

Tabela 44. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [50], [52].

Punkt końcowy	Okres obserwacji i populacja										
	Wszyscy pacjenci			Pacjenci wcześniej nieleczeni		Pacjenci pediatryczni			Pacjenci pediatryczni wcześniej nieleczeni		
	Początek badania; N=166	8. tydzień; N=163	Do 2 lat; N=163	Początek badania; N=108	8. dzień; N=109	Początek badania; N=47	8. tydzień; N=47	Do 2 lat; N=47	Początek badania; N=38	8. dzień; N=38	Do 2 lat; N=38
CRP [mg/l]; mediana (zakres)	Bd.	Bd.	Bd.	19,16 (0,4-257,6)	2,45 (0,2-147,9)	Bd.	Bd.	Bd.	14,80 (0,5-195,7)	2,45 (0,3-123,6)	Bd.
SAA [mg/l]; mediana (zakres)	Bd.	Bd.	Bd.	35,60 (0-2010,0)	4,90 (0-636,0)	Bd.	Bd.	Bd.	40,55 (0-709,0)	7,35 (0-636,0)	Bd.
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Nd.	Bd.	Bd.	Nd.	85 (78) do 21. dnia od podania	Nd.	Bd.	Bd.	Nd.	Bd.	26 (68)
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Nd.	Bd.	Bd.	Nd.	23 (21,1)	Nd.	Bd.	29 (83) N=35	Nd.	Bd.	Bd.
Nawrót choroby, n/N (%)	Nd.	Bd.	14/141 (10)	Nd.	Bd.	Nd.	Bd.	6/35 (12,8)	Nd.	Bd.	Bd.
Brak nawrotu choroby, n/N (%)	Nd.	Bd.	127/141 (90)	Nd.	Bd.	Nd.	Bd.	29/47 (61,7)	Nd.	Bd.	Bd.
Ocena nasilenia objawów dokonywana przez badacza, n (%)	brak	34 (20,6) N=165	76 (46,6)	14 (13,0)	55 (50,5)	6 (12,8)	26 (56,5)	3 (7,9)	20 (52,6)	Bd.	
	minimalne	38 (23,0) N=165	53 (32,5)	22 (20,4)	39 (35,8)	10 (21,3)	10 (21,7)	9 (23,7)	12 (31,6)	Bd.	
	łagodne	47 (28,5) N=165	28 (17,2)	32 (29,6)	12 (11,0)	17 (36,2)	9 (19,6)	13 (34,2)	5 (13,2)	Bd.	
	umiarkowane	40 (24,2) N=165	6 (3,7)	35 (32,4)	2 (1,8)	12 (25,5)	1 (2,2)	12 (31,6)	1 (2,6)	Bd.	
	poważne	6 (3,6) N=165	0	5 (4,6)	1 (0,9)	2 (4,3)	0	1 (2,6)	0	Bd.	
Nasilenie wysypki oceniane przez	brak	78 (47,0)	127 (77,9)	30 (27,5) N=109	89 (81,7)	16 (34,0)	38 (82,6) N=46	8 (21,1)	34 (89,5)	Bd.	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



badacza, n (%)	minimalne	23 (13,9)	28 (17,2)	18 (16,5) N=109	14 (12,8)	7 (14,9)	5 (10,9) N=46	6 (15,8)	2 (5,3)	Bd.
	łagodne	25 (15,1)	7 (4,3)	21 (19,3) N=109	5 (4,6)	9 (19,1)	2 (4,3) N=46	9 (23,7)	2 (5,3)	Bd.
	umiarkowane	31 (18,7)	0	31 (28,4) N=109	1 (0,9)	12 (25,5)	0 N=46	12 (31,6)	0	Bd.
	poważne	9 (5,4)	1 (0,6)	9 (8,3) N=109	0	3 (6,4)	1 (2,2) N=46	3 (7,9)	0	Bd.

CRP – białko C-reaktywne, SAA – surowiczy amyloid A. Nd. – nie dotyczy. Bd. – brak danych.

Spośród 109 pacjentów z CAPS wcześniej nieleczonych kanakinumabem, 85 (78%) uzyskało całkowitą odpowiedź po podaniu pierwszej dawki kanakinumabu. U pozostałych 23 chorych raportowano częściową poprawę w zakresie normalizacji poziomu reaktantów ostrej fazy lub nasilenia objawów choroby. Spośród 141 analizowanych chorych, nawrót choroby raportowano u 14 (10%) pacjentów, podczas gdy 127 (90%) chorych było wolnych od nawrotu choroby w okresie obserwacji do 2 lat. Podczas terapii kanakinumabem obserwowano szybki i długotrwały spadek poziomu reaktantów ostrej fazy (SAA i CRP). W momencie rozpoczęcia badania, u 56% chorych nasilenie objawów choroby oceniano jako łagodne do poważnego, w 8. tygodniu od rozpoczęcia leczenia u 79% chorych raportowano minimalne nasilenie objawów choroby lub ich brak oraz prawie całkowite ustąpienie wysypki (wysypka u 95% chorych była minimalna lub nie występowała) [50].

Tabela 45. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [50].

Punkt końcowy		Wszyscy pacjenci; N=166		Pacjenci z CINCA/NOMID	
		Początek badania; n (%)	Okres obserwacji do 2 lat; n/N (%)	Początek badania; n (%)	Okres obserwacji do 2 lat; n/N (%)
Nieprawidłowości neurologiczne	poprawa	20 (12)	2/20 (10)	4 (13)	Bd.
	normalizacja		9/20 (45)		1/4 (25)
Zaburzenia słuchu	poprawa	63 (38)	13/63 (21)	4 (13)	0
	normalizacja		9/63 (14)		0
	brak zmian		29/63 (46)		4/4 (100)
Zaburzenia ze strony oka	poprawa	22 (13)	6/22 (27)	2 (6)	1/2 (50)

Punkt końcowy		Wszyscy pacjenci; N=166		Pacjenci z CINCA/NOMID	
		Początek badania; n (%)	Okres obserwacji do 2 lat; n/N (%)	Początek badania; n (%)	Okres obserwacji do 2 lat; n/N (%)
Amyloidoza AA	normalizacja		1/22 (5)		1/2 (50)
	brak zmian		15/22 (68)		Bd.
	stabilizacja	4 (2)	3/4 (75)	Bd.	Bd.
	pogorszenie		1/4 (25)	Bd.	Bd.

CINCA/NOMID (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy).Bd. – brak danych.

Leczenie kanakinumabem prowadziło do normalizacji lub stabilizacji w zakresie zaburzeń słuchu obserwowanych na początku badania u pacjentów z CAPS. Podczas badania nie obserwowano pogorszenia zaburzeń ocznych u pacjentów z CAPS, w trakcie stosowanej terapii raportowano też stabilizację funkcji nerek u 3 pacjentów z amyloidozą AA (u jednego pacjenta nieodpowiadającego na leczenie kanakinumabem nastąpiło pogorszenie w zakresie funkcji nerek) [50].

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 46. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) – ocena jakości życia [62].

Punkt końcowy		Pacjenci dorośli, wcześniej nieleczeni kanakinumabem (nie podano liczebności grupy)		
		Okres obserwacji		
		Początek badania	8. tydzień	12 miesięcy
Ocena jakości życia				
Kwestionariusz SF-36, średnia±SD	wskaźnik funkcjonowania fizycznego	41,2±10,9	48,4±8,7	49,8±8,6
	wskaźnik zdrowia psychicznego	45,5±10,7	52,8±7,7	51,2±9,9
Ocena zmęczenia w oparciu o kwestionariusz FACIT-F		32,8±11,7	41,7±9,3	42,9±10

FACIT-F - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; SF-36 - ang. *Medical Outcomes Study Short Form-36 survey*.

Stosowanie kanakinumabu prowadziło do poprawy oceny jakości życia pacjentów z CAPS do wartości obserwowanych w populacji zdrowych osób po 8 tygodniach terapii, poprawa ta utrzymywała się w całym okresie obserwacji (do 2 lat) [62].

Tabela 47. Dawkowanie kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) [50].

Fenotyp (>40 kg/≤40 kg); n	Masa ciała	
	>40 kg; średnia dawka [mg]	≤40 kg; średnia dawka [mg/kg]
FCAS (27/3)	188,9	2,7
MWS (90/13)	199,8	5,5
CINCA/NOMID (19/13)	228,9	5,8

FCAS (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; zespół rodzinnej zimnej pokrzywki); MWS (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; zespół Muckle-Wellsa MWS); CINCA/NOMID (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy).

Tabela 48. Dawkowanie kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS) [50].

Dostosowanie dawki	Populacja; n (%)					
	Wszyscy pacjenci; N=166	Dorośli; N=119	Dzieci; N=47	FCAS; N=30	MWS; N=103	CINCA/NOMID; N=32
Zmiana dawki lub częstości podań	40 (24,1)	23 (19,3)	17 (36,2)	5 (16,6)	20 (19,4)	15 (46,9)
Zmiana dawki	36 (21,7)	20 (16,8)	16 (34,0)	5 (16,6)	17 (16,5)	14 (43,8)
Zmiana częstości podań	19* (11,4)	8 (6,7)	11 (23,4)	0	11 (10,7)	8 (25,0)

*zmniejszona u 17 chorych, zwiększona u 2 pacjentów co najmniej raz. FCAS (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; zespół rodzinnej zimnej pokrzywki); MWS (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; zespół Muckle-Wellsa MWS); CINCA/NOMID (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy).

U większości pacjentów z CAPS wymagających zmiany dawkowania, początkowa dawka kanakinumabu została podwojona. U 5 dorosłych chorych (4 z MWS i 1. z CINCA/NOMID) dawkę

zwiększono do 600 mg. Czterem pediatrycznym chorym (2. z MWS i 2. z CINCA/NOMID) o masie ciała ≤ 40 kg podano dawkę kanakinumabu wynoszącą 8 mg/kg co najmniej raz. Większy odsetek pediatrycznych pacjentów z CINCA/NOMID wymagał dostosowania dawki/częstości podań w porównaniu z populacją dorosłych pacjentów oraz chorych z innymi fenotypami CAPS. Dwóch pacjentów przyjęło dawkę kanakinumabu 10 mg/kg podanego dożylnie, zgodnie z decyzją badacza [50].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[65] – populacja pediatryczna, N=7, okres leczenia i obserwacji: zakres: 126-463 dni.

Tabela 49. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [64].

Punkt końcowy		Kanakinumab; N=7	
Całkowita odpowiedź na leczenie; n/N (%)		7/7 (100)	
Spadek poziomu CRP i SAA (u pacjentów z początkowo podwyższonym ich poziomem); n/N (%)		3/3 (100)	
Utrzymanie prawidłowego poziomu CRP i SAA (u pacjentów z poziomem CRP i SAA w zakresie normy na początku badania); n/N (%)		4/4 (100)	
Nawrót choroby; n/N (%)		6/7 (86)	
Całkowita odpowiedź na leczenie uzyskana po nawrocie choroby; n/N (%)		4/6 (57)	
Konieczność zastosowania dodatkowego podania dożylnego kanakinumabu w celu uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie; n/N (%)		2/7 (29)	
Czas do nawrotu z uwzględnieniem schematu dawkowania, mediana [95% CI]; (dni)	2 mg/kg podawane podskórnice	48,6 [29,3; 67,9] N=4	
	2 mg/kg podawane podskórnice + dawka podana dożylnie	51,7 [27,0; 76,5] N=2	
Zmęczenie; n/N (%)	nasilenie w ocenie badacza:	Na początku badania	1. dzień po podaniu
	poważne	2/7 (29)	0/7 (0)
	umiarkowane	3/7 (43)	0/7 (0)
	łagodne	1/7 (14)	0/7 (0)
	minimalne	Bd.	2/7 (29)
	brak	Bd.	5/7 (71)

CRP – białko C-reaktywne, SAA – surowiczy amyloid A. Bd. – brak danych.

U wszystkich pacjentów osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie już po podaniu pierwszej dawki leku, stosowanie kanakinumabu prowadziło również do zmniejszenia uczucia zmęczenia w populacji pediatrycznej z CAPS [64].

Badanie Sibley i wsp. 2015 [72]-[75] - populacja dorosłych i pediatryczna, N=6, okres leczenia i obserwacji: 24 miesiące.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 50. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [72]*.

Punkt końcowy		Okres obserwacji; miesiące (zakres w dniach)				
		Początek badania; N=6	6 (174-245); N=6	12 (321-413); N=4	18 (546-556); N=3	24 (722-750); N=2
Remisja w oparciu o: [n (%)]						
1	Zapis symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>) [średni tygodniowy wynik ≤2]	3 (50)	5 (83)	4 (100)	3 (100)	2 (100)
2	Osoczkowy poziom CRP ≤ 10 mg/l	2 (33,3)	5 (83)	4 (100)	3 (100)	2 (100)
3	Zapis symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>) w odniesieniu do bólów głowy [średni tygodniowy wynik ≤0,5]	1 (16,7)	5 (83)	2 (50)	3 (100)	2 (100)
4	Liczba białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym ≤15 komórek/mm ³	4 (66,7)	1 (16,7)	2 (50)	1 (33,3)	0 (0)
5	Remisja stanu zapalnego (1+2)	0 (0)	4 (66,7)	4 (100)	3 (100)	2 (100)
6	Remisja w OUN (3+4)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (33,3)	0 (0)
7	Całkowita remisja (1+2+3+4)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (33,3)	0 (0)
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby w skali VAS (ocena badacza)		Nd.	5 (83)	3 (60) N=5	4 (80) N=5	2 (100)
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby w skali VAS (ocena pacjenta/rodziców)		Nd.	5 (83)	3 (60) N=5	4 (80) N=5	2 (100)
CRP [mg/l]; średnia±SD		18±16,2	11,5±20,4	Bd.	Bd.	Bd.
SAA [mg/l]; średnia±SD		96,4±100,3 N=5	63,2±118,2 N=5	Bd.	Bd.	Bd.
ESR [mm/godz.]; średnia±SD		15,5±7,8	12±10	Bd.	Bd.	Bd.
Wzmocnienie kontrastowe ślimakowe; n/N (%)	stabilizacja	Nd.	7/12 uszu (58)	Bd.	Bd.	Bd.
	poprawa	Nd.	3/12 uszu (25)	Bd.	Bd.	Bd.
	pogorszenie	Nd.	2/12 uszu (16,7)	Bd.	Bd.	Bd.
Liczba białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym [komórki/mm ³]; średnia±SD		10,3±12,4	37,2±28,9	Bd.	Bd.	Bd.
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych; n (%)		2 (33,3)	5 (83)	Bd.	Bd.	Bd.
Wzmocnienie kontrastowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych; n (%)	stabilizacja	Nd.	2 (33,3)	Bd.	Bd.	Bd.
	poprawa	Nd.	1 (16,7)	Bd.	Bd.	Bd.
	pogorszenie	Nd.	3 (50)	Bd.	Bd.	Bd.
Dawkowanie		n/N (%)				
Dawka kanakinumabu w 6. miesiącu leczenia	300 mg co 8 tygodni	2/6 (33,3) - pacjenci dorośli				
	600 mg co 8 tygodni	1/6 (16,7) - pacjent dorosły				
	8 mg/kg co 8 tygodni	2/6 (33,3) - pacjenci pediatryczni				
	600 mg co 4 tygodnie	1/6 (16,7) - pacjent dorosły				
Dawka kanakinumabu podczas ostatniej	600 mg co 4 tygodnie (pacjenci ≥40 kg)	2/6 (33,3)				

Punkt końcowy		Okres obserwacji; miesiące (zakres w dniach)				
		Początek badania; N=6	6 (174-245); N=6	12 (321-413); N=4	18 (546-556); N=3	24 (722-750); N=2
wizyty kontrolnej	8 mg/kg co 4 tygodnie (pacjenci <40 kg)	2/6 (33,3)				
	600 mg co 6 tygodni	1/6 (16,7)				

* wartości procentowe w tabeli obliczone przez autorów analizy klinicznej. SAA - surowiczy amyloid A; CRP - białko C-reaktywne; ESR - wskaźnik opadania erytrocytów; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; VAS (ang. *Visual Analogue Scale*; wizualna skala analogowa). Nd. – nie dotyczy. Bd. – brak danych.

U wszystkich pacjentów z zespołem CINCA/NOMID konieczne było zastosowanie maksymalnych dozwolonych dawek kanakinumabu w celu uzyskania prawidłowej kontroli choroby. W wyniku 6-miesięcznej terapii kanakinumabem uzyskano remisję stanu zapalnego u 4 (66,7%) chorych, nie wykazano jednak remisji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (głównie z powodu leukocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym) [72].

Badanie Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78] - populacja dorosłych i pediatryczna (Japończycy), N=19, okres leczenia i obserwacji: 24 tygodnie.

Tabela 51. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [76].

Punkt końcowy		Kanakinumab; n (%); N=19
Całkowita odpowiedź na leczenie	ogółem	18 (94,7)
	dzień 15.*	15 (78,9)
	dzień 29.*	2 (10,5)
	dzień 148.*	1 (5,3)
Całkowita odpowiedź na leczenie (pacjenci z CINCA/NOMID)	ogółem	11 (91,7) N=12
	dzień 15.	9 (75) N=12
	dzień 29.	1 (8,3) N=12
	dzień 148.	1 (8,3) N=12
Całkowita odpowiedź na leczenie (pacjenci z MWS)		7 (100) N=7
Nawrót w 24. tygodniu		4 (22,2)
Nawrót w 24. tygodniu (pacjenci z CINCA/NOMID); N=12		3 (27,3)
Brak nawrotu w 24. tygodniu	ogółem	14 (77,8)
	pacjenci z MWS	6 (85,7)
	pacjenci z CINCA/NOMID	8 (72,7)
Brak klinicznego/serologicznego nawrotu w 24. tygodniu		12 (66,7)
Przerwanie leczenia przed 24. tygodniem		1 (5,6)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy		Kanakinumab; n (%); N=19	
Konieczność zwiększenia dawki kanakinumabu	ogółem	13 (68)	
	pacjenci z MWS	4/7 (57)	
	pacjenci z CINCA/NOMID	9/12 (75)	
Pacjenci z CINCA/NOMID; N=12			
Remisja w obrębie OUN	dzień 8.	4 (33,3)	
	koniec badania	5 (41,7)	
Nawrót stanu zapalnego w OUN	dzień 57.	2 (16,7)	
	dzień 113.	1 (9,1)	
Poziom reaktantów ostrej fazy – wszyscy pacjenci; N=19			
Faza badania		Początek badania	Koniec badania (dzień 169.)
CRP [mg/dl]; średnia		4,52	1,19
SAA [µg/ml]; średnia		324,19	54,71

*pacjenci wymagający dostosowania dawki kanakinumabu lub częstości jego podań. SAA - surowiczy amyloid A; CRP - białko C-reaktywne; MWS (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; zespół Muckle-Wellsa MWS); CINCA/NOMID (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy); OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u 94,7% japońskich pacjentów z CAPS, w tym 91,7% chorych z zespołem CINCA/NOMID i 100% z zespołem MWS, poddanych terapii kanakinumabem [76].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70] - populacja dorosłych i pediatryczna, N=68, okres leczenia i obserwacji: mediana 28 miesięcy.

Tabela 52. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [67].

Punkt końcowy		Kanakinumab n (%)			
		Wszyscy pacjenci N=68	Populacja pediatryczna N=27	Dorośli N=41	
Całkowita odpowiedź na leczenie					
Fenotyp CAPS	wszystki pacjenci, N=68	49 (72)	20 (74)	29 (71)	
	FCAS, N=1	1 (100)	-	1 (100)	
	FCAS/MWS, N=19	16 (84)	8 (89)	8 (80)	
	MWS, N=41	31 (76)	11 (100)	20 (67)	
	MWS/CINCA/NOMID, N=4	1 (25)	1 (25)	-	
	CINCA/NOMID, N=3	0	0	-	
Schemat dawkowania* n/N (%)	standardowy	33/62 (53)	11/22 (50)	22/40 (55)	
	standardowy + dawka podwojona	45/68 (66)	17/27 (63)	28/41 (68)	
	standardowy + dawka podwojona + poczwórna dawka	49/68 (72)	20/27 (74)	29/41 (71)	
Schemat dawkowania i fenotyp CAPS, n/N (%)	łagodny fenotyp (FCAS, FCAS/MWS); N=20	ogółem	17/20 (85)	8/9 (89)	9/11 (82)
		pacjenci odpowiadający na standardowe leczenie	7/18 (39)	3/8 (38)	4/10 (40)

Punkt końcowy			Kanakinumab n (%)		
			Wszyscy pacjenci N=68	Populacja pediatryczna N=27	Dorośli N=41
		pacjenci odpowiadający na zwiększoną dawkę	10/12 (83)	5/6 (83)	5/6 (83)
	umiarkowany fenotyp (MWS); N=41	ogółem	31/41 (76)	11/11 (100)	20/30 (67)
		pacjenci odpowiadający na standardowe leczenie	25/39 (64)	7/9 (78)	18/30 (60)
		pacjenci odpowiadający na zwiększoną dawkę	6/7 (86)	4/4 (100)	2/3 (67)
	poważny fenotyp (CINCA/NOMID, MWS/CINCA/NOMID); N=7	ogółem	1/7 (14)	1/7 (14)	-
		pacjenci odpowiadający na standardowe leczenie	1/5 (20)	1/5 (20)	-
		pacjenci odpowiadający na zwiększoną dawkę	0/5 (0)	0/5 (0)	-
Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie			19 (28)	7 (26)	12 (24)
Częściowa odpowiedź na leczenie			15/19 (79)	Bd.	Bd.
Brak odpowiedzi na leczenie kanakinumabem			4/68 (6)	Bd.	Bd.
Czas do uzyskania pierwszej całkowitej odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres); miesiące			6 (0,5-41)	6,8 (1,1-41)	5,7 (0,5-31)
Dostosowanie dawki kanakinumabu					
Fenotyp CAPS i rodzaj mutacji	Dawkowanie/liczba leczonych pacjentów	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Brak odpowiedzi	
wszyscy pacjenci, N=68	każde, N=68	49 (72)	15 (22)	4 (6)	
FCAS, N=1	standardowe dawkowanie, N=1	1 (100)	0	0	
FCAS/MWS, N=19	każde, N=19	16 (84)	2 (11)	1 (5)	
	standardowe dawkowanie, N=7	6 (86)	0	1 (14)	
	dawka podwojona, N=11	9 (82)	2 (18)	0	
	dawka większa od początkowej, N=1	1 (100)	0	0	
MWS, N=41	każde, N=41	31 (76)	9 (22)	1 (2)	
	standardowe dawkowanie, N=34	25 (74)	8 (24)	1 (3)	
	dawka podwojona, N=4	3 (75)	1 (25)	0	
	poczwórna dawka, N=1	1 (100)	0	0	
	dawka większa od początkowej, N=2	2 (100)	0	0	
MWS/CINCA/NOMID, N=4	każde, N=4	1 (25)	2 (50)	1 (25)	
	standardowe dawkowanie, N=1	1 (50)	0	0	
	dawka podwojona, N=3	0	2 (67)	1 (33)	
CINCA/NOMID, N=3	każde, N=3	0	2 (67)	1 (33)	
	standardowe dawkowanie, N=1	0	1 (100)	0	
	dawka podwojona, N=1	0	0	1 (100)	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy		Kanakinumab n (%)		
		Wszyscy pacjenci N=68	Populacja pediatryczna N=27	Dorośli N=41
	poczwórna dawka, N=1	0	1 (100)	0
Mutacja	R260W, N=18	9 (50)	8 (44)	1 (6)
	A439V, N=13	13 (100)	0	0
	E311K, N=10	10 (100)	0	0
	V198M, N=7	5 (71)	2 (29)	0
	Q703K, N=6	3 (50)	1 (17)	2 (33)
	inne mutacje, N=10	7 (70)	3 (30)	0
	brak mutacji, N=4	2 (50)	1 (25)	1 (25)

*standardowy: 150 mg u pacjentów dorosłych lub 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej do 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 8 tygodni; dawka podwojona: 300 mg u pacjentów dorosłych lub 4 mg/kg masy ciała u dzieci <40 kg co 8 tygodni; poczwórna dawka: 600 mg co 8 tygodni lub 300 mg co 4 tygodnie u dorosłych i ≥8 mg/kg u dzieci co 8 tygodni. FCAS (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; zespół rodzinnej zimnej pokrzywki); MWS (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; zespół Muckle-Wellsa MWS); CINCA/NOMID (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy). Bd. - brak danych.

Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u 72% pacjentów z CAPS, w tym u znacząco niższego (14%) odsetka pacjentów z poważnym (MWS/CINCA/NOMID) niż umiarkowanym (FCAS/MWS) - 79% fenotypem CAPS. Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano tylko u 53% pacjentów leczonych standardową dawką kanakinumabu. Dostosowanie dawki leku było częściej wymagane u dzieci (56%) niż dorosłych (22%). Efektywność praktyczna (w ramach praktyki klinicznej) była niższa od obserwowanej w kontrolowanej próbie klinicznej, co wskazuje na konieczność indywidualnego dostosowania dawki kanakinumabu w celu osiągnięcia maksymalnej skuteczności analizowanej terapii [67].

Badanie Russo i wsp. 2014 [71] - populacja pediatryczna, N=10, okres leczenia i obserwacji: mediana 21 miesięcy.

Tabela 53. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [71]*.

Punkt końcowy	Okres obserwacji, N=10; [mediana (zakres)]					
	Początek badania	2 miesiące	4 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	Ostatnia wizyta (mediana: 21 miesięcy; zakres: 12-31)
Wskaźnik DAS	7 (0-10)	3 (0-10); p=0,03*	1 (0-11)	1 (0-7)	1 (0-5); p=0,01*	1 (0-5); p=0,01*
SAA [mg/l]	6,0 (3-339)	6,0 (3-239); p=0,03*	5,9 (3-198)	11,5 (3-143)	3,0 (3-67); p=0,30*	3 (3-164); p=0,15*
CRP [mg/l]	5,0 (1-58)	5,0 (1-37); p=0,05*	4,0 (1-92)	5,0 (1-48)	4,0 (1-31); p=0,14*	4,0 (4-19); p=0,08*
ESR [mm/godz.]	28 (1-61)	15 (3-102); p=0,30*	11 (5-25)	9 (2-26)	16 (3-56); p=0,13*	6 (1-56); p=0,16*

Punkt końcowy	Okres obserwacji, N=10; [mediana (zakres)]					
	Początek badania	2 miesiące	4 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	Ostatnia wizyta (mediana: 21 miesięcy; zakres: 12-31)
Białe krwinki x 10⁹/l	9,26 (5,1-25,7)	10,7 (6,2-20,1); p=0,62*	8,7 (6,3-20,5)	8,0 (5,1-20,5)	7,0 (6,5-10,7); p=0,08*	7,93 (4,8-10,9); p=0,08*
Hemoglobina [g/dl]	11,2 (9,7-15,5)	11,9 (9,9-15,1); p=0,04*	11,9 (9,6-14,0)	12,4 (9,6-14,8)	12,6 (9,8-14,8); p=0,13*	12,7 (10,3-15,1); p=0,10*
PGA	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
Kwestionariusz CHAQ	0,375 (0-1,375)	0,125 (0-2,375); p=0,58*	Bd.	Bd.	Bd.	0 (0-1,5); p=0,13*
Pozostałe punkty końcowe, n/N (%)						
Konieczność dostosowania dawki			6/10 (60)			
Poprawa słuchu			2/3 (66,7)			

*istotność statystyczna porównania między grupami (p) obliczana względem wartości początkowej, podana w publikacji referencyjnej. DAS (ang. *Disease Activity Score*; wskaźnik aktywności choroby, zakres 0-20, wyższy wskaźnik oznacza większe nasilenie objawów choroby); SAA - surowicy amyloid A, prawidłowy zakres: <10 mg/l; CRP - białko C-reaktywne, prawidłowy zakres: <20 mg/l; ESR - wskaźnik opadania erytrocytów, oceniany w pierwszej godzinie; PGA (ang. *Physician Global Assessments*; ocena objawów choroby przeprowadzana przez badacza w oparciu o 3-punktową skalę Likerta, zakres 0-2: 0-brak objawów, 1-łagodnie do umiarkowanego nasilenie, 2-poważne nasilenie); CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*; kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci - wyższy wynik oznacza niższą jakość życia).

U 9 z 10 pacjentów raportowano poprawę po podaniu pierwszej dawki leku, która utrzymywała się w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 21 miesięcy. Dzieci z zespołem CINCA/NOMID wymagały wyższych dawek kanakinumabu niż pacjenci z MWS. Obserwowano też istotną statystycznie poprawę w zakresie jakości życia pacjentów [71].

Badanie Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] - populacja dorosłych i pediatryczna, N=13, okres leczenia i obserwacji: 12 miesięcy.

Główne wyniki dotyczące skuteczności kanakinumabu stosowanego w ramach praktyki klinicznej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*), przedstawione w badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] opisane zostały w rozdziale 5.1. dotyczącym porównania z technologią wnioskowaną (anakinrą). Pozostałe wyniki z tego badania przedstawiono poniżej. U 3 z 6 pacjentów z fenotypem MWS oraz nakładającym się fenotypem CINCA/NOMID oraz u 6 z 7 chorych z fenotypem CINCA/NOMID raportowano konieczność dostosowania dawki kanakinumabu podczas leczenia. Podczas 12 miesięcy leczenia kanakinumabem nie obserwowano znaczących zmian w zakresie audiologicznej oceny słuchu oraz oceny wzroku. Jakość życia pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem była zbliżona do tej raportowanej w populacji zdrowych osób. Istotnie statystycznie obniżoną jakość życia chorych z CAPS analizowanych

w ramach badania wykazano jedynie w odniesieniu do zdrowia ogólnego ($p < 0,001$) i funkcjonowania fizycznego ($p = 0,02$), w porównaniu do zdrowych osób [7].

5.6.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES; CAPS*) – NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH/OPISOWYCH

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50] – populacja dorosłych i pediatryczna, $N = 166$, okres leczenia i obserwacji: mediana 414 dni (29-687 dni) w populacji wszystkich pacjentów i 290 dni (29-625 dni) w populacji pacjentów pediatrycznych.

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*) [50]*.

Punkt końcowy	n** (%) N=166	Liczba działań niepożądanych	Roczny wskaźnik/pacjentorok
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	150 (90,4)	1019	5,93
Ból brzucha	13 (7,8)	14	0,08
Biegunka	18 (10,8)	21	0,12
Nudności	11 (6,6)	Bd.	Bd.
Wymioty	16 (9,6)	18	0,10
Zapalenie oskrzeli	18 (10,8)	19	0,11
Katar	27 (16,3)	29	0,17
Infekcje górnych dróg oddechowych	17 (10,2)	22	0,13
Ból stawów	24 (14,5)	29	0,17
Ból pleców	12 (7,2)	19	0,11
Ból w kończynach	9 (5,4)	9	0,05
Ból głowy	34 (20,5)	59	0,34
Kaszel	16 (9,6)	23	0,13
Ból gardła	14 (8,4)	16	0,93
Ciężkie działania niepożądane			
Działanie niepożądane/nasilenie	Związek z zastosowanym leczeniem	Liczba działań niepożądanych	Roczny wskaźnik/ pacjentorok
Jakiegokolwiek ciężkie działanie niepożądane	18 (10,8)	Bd.	Bd.
Dorośli			
Złamanie przedramienia lewej ręki/umiarkowane	nie podejrzewany	1	0,006
Zapalenie migdałków#/poważne	nie podejrzewany	1	0,006
Zapalenie płuc#/łagodne	nie podejrzewany	1	0,006
Zespół cieśni nadgarstka/poważne	nie podejrzewany	1	0,006
Torbiel około zębowa/bezobjawowa	nie podejrzewany	1	0,006
Spontaniczne poronienie przez żonę leczonego pacjenta/poważne	podejrzewany	1	0,006
Zapalenie tkanki łącznej#/poważne	nie podejrzewany	1	0,006
Planowana aborcja/poważne	nie podejrzewany	1	0,006

Punkt końcowy	n** (%) N=166	Liczba działań niepożądanych	Roczny wskaźnik/pacjentorok
Ciężka/poważne	nie podejrzewany	2	0,012
Nasilenie bólów głowy/umiarkowane	nie podejrzewany	1	0,006
Nasilenie torbieli maziowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa/umiarkowane	nie podejrzewany	1	0,006
Populacja pediatryczna			
Przewlekłe zapalenie migdałków#/łagodne	nie podejrzewany	1	0,006
Ropień w jamie brzusznej po usunięciu wyrostka robaczkowego/poważne	podejrzewany	1	0,006
Zapalenie migdałków#/poważne	podejrzewany	2	0,012
Zapalenie oskrzeli/H1N1/poważna infekcja#	nie podejrzewany	1	0,006
Zapalenie płuc#	nie podejrzewany	1	0,006
Inne działania niepożądane	n (%); N=166		
Zgon	0 (0)		
Reakcje w miejscu podania	13 (8)		
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	3 (2)		
Przeciwciała skierowane przeciwko kanakinumabowi	0 (0)		

*działania niepożądane występujące u ponad 5% pacjentów i ciężkie działania niepożądane. ** liczba pacjentów. #infekcje=8 (4,8). Bd. – brak danych.

Terapia kanakinumabem była dobrze tolerowana. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Infekcje występowały częściej w populacji pediatrycznej niż w populacji dorosłych chorych (74,5% vs 62,2%; w populacji pacjentów powyżej 65. roku życia raportowano 50% spośród wszystkich infekcji). Nie wykazano różnic w profilu bezpieczeństwa kanakinumabu stosowanego w standardowej dawce 150 mg oraz w wyższych dawkach (600 mg u pacjentów >40 kg masy ciała i 8 mg/kg u pacjentów ≤40 kg masy ciała). Ciężkie działania niepożądane raportowano częściej w grupie dzieci niż w populacji wszystkich pacjentów (12,8% vs 10,8%) i dotyczyły one głównie infekcji górnych dróg oddechowych. U 14 pacjentów konieczna była modyfikacja dawki kanakinumabu lub czasowe przerwanie leczenia z powodu łagodnych/umiarkowanych działań niepożądanych. Trzech chorych zostało wycofanych z badania z powodu występujących działań niepożądanych: poważny zespół nefrotyczny/proteinuria (niezwiązana z leczeniem), choroba posurowicza oraz łagodne nasilenie istniejących wcześniej zmian zwyrodnieniowych wykazanych w badaniu MRI (podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem) – w związku z brakiem dalszego postępu zmian pacjent powrócił do leczenia kanakinumabem. W trakcie trwania badania u żadnego z pacjentów nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko kanakinumabowi [50].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[65] – populacja pediatryczna, N=7, okres leczenia i obserwacji: zakres: 126-463 dni.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 55. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [64].

Punkt końcowy	Kanakinumab; n* (%) N=7
Ciężkie działania niepożądane*	1 (14)
Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania	1 (14)#
Działania niepożądane raportowane u ≥2 pacjentów	
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (71)
Wysypka	4 (57)
Zapalenie gardła	3 (43)
Zapalenie nosogardzieli	3 (43)
Wymioty	3 (43)
Biegunka	2 (29)
Katar	2 (29)
Zaburzenia snu	2 (29)
Kaszel	2 (29)
Ból gardła i krtani	2 (29)
Trądzik	2 (29)
Reakcje w miejscu podania (o nasileniu łagodnym do umiarkowanego)	3 (43)
Przeciwciała skierowane przeciwko kanakinumabowi	0 (0)

*liczba pacjentów. ** jeden pacjent doświadczył zawrotów głowy (ang. *vertigo*) ocenianych jako ciężkie, które ustąpiły podczas leczenia. # ciężka.

Kanakinumab był dobrze tolerowany, najczęściej występującym działaniem niepożądanym były infekcje górnych dróg oddechowych. Raportowano jedno ciężkie działanie niepożądane (ang. *vertigo*), które uległo rozwiązaniu podczas terapii [64].

Badanie Sibley i wsp. 2015 [72]-[75] - populacja dorosłych i pediatryczna, N=6, okres leczenia i obserwacji: 24 miesiące.

Tabela 56. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [72].

Punkt końcowy	Kanakinumab; n* / n** (%) N=6
Ciężkie działania niepożądane	1/1 (16,7) - ropień
Zaburzenia ucha	
Ból ucha	2/2 (33,3)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Refluks żołądkowo-jelitowy	2/1 (16,7)
Ogólne zaburzenia	
Gorączka	3/2 (33,3)
Infekcje	
Infekcje ucha	1/1 (16,7)
Zakażenia grzybicze	1/1 (16,7)
Grypa	1/1 (16,7)
Miejscowe infekcje	1/1 (16,7)

Punkt końcowy	Kanakinumab; n*/n** (%) N=6
Zapalenie zatok	1/1 (16,7)
Zakażenie gronkowcem	1/1 (16,7)
Ropień podskórny	1/1 (16,7)
Urazy	
Uraz stawu	2/2 (33,3)
Parametry laboratoryjne	
Spadek poziomu albumin we krwi	2/1 (16,7)
Spadek poziomu fosfokinazy kreatynowej we krwi	4/3 (50)
Spadek poziomu kreatyniny we krwi	7/5 (83,3)
Spadek poziomu kwasu moczowego we krwi	2/2 (33,3)
Wzrost poziomu białka C-reaktywnego	5/3 (50)
Wzrost liczby bazofili	2/2 (33,3)
Wzrost liczby eozynofili	7/5 (83,3)
Wzrost liczby limfocytów	2/2 (33,3)
Wzrost liczby monocytów	2/1 (33,3)
Wzrost liczby neutrofilii	3/2 (33,3)
Wskaźnik opadania erytrocytów	2/2 (33,3)
Wzrost liczby białych krwinek	2/2 (33,3)
Wzrost liczby neutrofilii w płynie mózgowo-rdzeniowym	9/5 (83,3)
Wzrost poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym	5/4 (66,7)
Wzrost liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym	7/5 (83,3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	
Ból stawów	3/3 (50)
Szttywność stawów	2/1 (16,7)
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	3/3 (50)
Ból głowy	8/4 (66,7)
Zaburzenia oddechowe	
Ból gardła	2/1 (16,7)

*liczba działań niepożądanych. **liczba pacjentów doświadczająca działań niepożądanych.

Kanakinumab stosowany u pacjentów z zespołem CINCA/NOMID był dobrze tolerowany, podczas terapii wystąpiło 1. ciężkie działanie niepożądane – ropień związany z infekcją gronkowcem [72].

Badanie Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78] - populacja dorosłych i pediatryczna (Japończycy), N=19, okres leczenia i obserwacji: 24 tygodnie.

Tabela 57. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [76]#.

Punkt końcowy	Kanakinumab; n* (%) N=19
Pacjenci z jakimkolwiek działaniem niepożądanym	18 (94,7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 (36,8)
Ból górnej części brzucha	2 (10,5)
Biegunka	2 (10,5)
Zapalenie jamy ustnej	2 (10,5)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	3 (15,8)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	16 (84,2)
Zapalenie nosogardzieli	7 (36,8)
Nieżyt żołądka i jelit	6 (31,6)
Infekcje górnych dróg oddechowych	3 (15,8)
Zaburzenia układu nerwowego	2 (10,5)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 (26,3)
Wodnisty wyciek z nosa	3 (15,8)
Kaszel	2 (10,5)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (31,6)
Trądzik	2 (10,5)
Suchość skóry	2 (10,5)
Pokrzywka	2 (10,5)
Zaburzenia naczyniowe	2 (10,5)
Nadciśnienie	2 (10,5)
Działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem	12 (63,2)
Działania niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia	13 (68,4)
Działania niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia	3 (15,8)
Działania niepożądane o poważnym stopniu nasilenia	2 (10,5)
Ciężkie działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem	2 (10,5)**
Reakcje w miejscu podania	1 (5,3)
Zgony	0 (0)

#działania występujące u ponad 10% pacjentów. *liczba pacjentów. Pacjent, u którego wielokrotnie wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane liczony jest tylko raz. ** infekcje Parwowirusem i wirusem Epsteina-Barra oraz zapalenie płuc.

Większość działań niepożądanych raportowanych w badaniu charakteryzowała się łagodnym stopniem nasilenia. U dwóch pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane, które ustąpiły po zastosowaniu standardowego leczenia [76].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70] - populacja dorosłych i pediatryczna, N=68, okres leczenia i obserwacji: mediana 28 miesięcy.

Tabela 58. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [67].

Punkt końcowy	Dawka kanakinumabu, n [^] (%)		
	dawka standardowa*, N=44	podwojona dawka*, N=19	pochworna dawka*, N=5
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	33 (75)	12 (63)	Bd.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (2)	1 (5)	Bd.
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	14 (32)	1 (5)	1 (20)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	1 (2)	Bd.	2 (40)
Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2 (5)	1 (5)	Bd.
Zaburzenia ze strony skóry tkanki podskórnej	3 (7)	0 (0)	Bd.
Przyrost masy ciała	2 (5)	Bd.	Bd.
Ciężkie działania niepożądane			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bd.	1	Bd.
Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bd.	1	Bd.

[^]liczba pacjentów. *standardowy: 150 mg u pacjentów dorosłych lub 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej do 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 8 tygodni; dawka podwojona: 300 mg u pacjentów dorosłych lub 4 mg/kg masy ciała u dzieci <40 kg co 8 tygodni; pochworna dawka: 600 mg co 8 tygodni lub 300 mg co 4 tygodnie u dorosłych i ≥8 mg/kg u dzieci co 8 tygodni. Bd. – brak danych.

W badaniu raportowano wystąpienie 2 ciężkich działań niepożądanych, w grupie pacjentów leczonych podwójną dawką kanakinumabu (300 mg u pacjentów dorosłych lub 4 mg/kg masy ciała u dzieci <40 kg co 8 tygodni). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zakażenia [67].

Badanie Russo i wsp. 2014 [71] - populacja pediatryczna, N=10, okres leczenia i obserwacji: mediana 21 miesięcy.

Tabela 59. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [71].

Punkt końcowy	Kanakinumab; n* (%) N=10
Ciężkie/poważne działania niepożądane	0 (0)
Infekcje	3 (30)
Reakcje w miejscu podania	0 (0)

*liczba pacjentów.

Terapia kanakinumabem w populacji pediatrycznej była dobrze tolerowana, nie obserwowano reakcji w miejscu podania i poważnych infekcji [71].

W badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii.

5.7. ZESTAWIENIE DANYCH DOTYCZĄCYCH PORÓWNIANIA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY I KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES; CAPS*)

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – anakinry z wybranym aktywnym komparatorem - kanakinumabem, zdecydowano o przeprowadzeniu zestawienia wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic. W zestawieniu przedstawiono wyniki dla punktów końcowych które były w zbliżony sposób definiowane w analizowanych badaniach oraz które przedstawione zostały w postaci wartości liczbowych dla całej badanej kohorty we włączonych do analizy klinicznej referencjach. Powyższe kryteria spełniło 6 badań dotyczących anakinry: badanie Goldbach-Mansky 2006 [12], Sibley i wsp. 2012 [15], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Lepore i wsp. 2010 [30], Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34] oraz wszystkie badania włączone do oceny efektywności kanakinumabu [41], [50], [64], [67], [71], [72], [76] (w poniższym zestawieniu nie uwzględniono badań opisanych w rozdziale 5.1., w którym bezpośrednio porównano wyniki skuteczności klinicznej anakinry i kanakinumabu). W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę badań klinicznych wykorzystanych do zestawienia efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu oraz charakterystykę ocenianych w nich punktów końcowych.

Tabela 60. Charakterystyka badań klinicznych wykorzystanych do zestawienia danych dotyczących efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*).

Badanie	Ref	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji
Badania dotyczące anakinry				
Goldbach-Mansky 2006	[12]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA	Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA) w wieku 4-32 lat; N=18.	Podano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy.
Sibley i wsp. 2012	[15]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA) w wieku od 10 miesięcy do 42,2 lat; N=26.	Podano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy.
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011	[27]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA	Pacjenci z aktywnym zespołem Muckle-Wellsa (MWS) oraz mutacją w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i> ; N=12.	Mediana leczenia: 11 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy).
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2)	[5]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Pacjenci z jednej rodziny z rozpoznaną mutacją E311K, wykazujący objawy kliniczne	Nie podano.

			zespołu Muckle-Wellsa (MWS); N=7.	
Lepore i wsp. 2010	[30]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) obejmującymi CINCA/NOMID oraz MWS; N=20.	Mediana: 37,5 miesiąca (zakres: 12-54 miesiące).
Rossi-Semerano i wsp. 2015	[34]	Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS); pacjenci leczeni anakinrą: N=21.	Mediana 1059 dni (rozstęp międzykwartyłowy: 1235).
Badania dotyczące kanakinumabu				
Lachmann i wsp. 2009	[41]	Badanie randomizowane, podwójnie zamaskowane, podtyp IIA. Faza I i III badania były otwarte, nierandomizowane bez grupy kontrolnej.	Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w wieku 4-75 lat (CINCA/NOMID i MWS); N=35.	48 tygodni.
Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011	[50]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS – wszystkie fenotypy) w wieku powyżej 3 lat; N=166.	2 lata, w zakresie skuteczności podano wyniki uzyskane w 8 dni po podaniu leku u pacjentów wcześniej nieleczonych.
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2)	[64]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Pediatryczni pacjenci z CAPS (CINCA/NOMID i MWS); N=7.	Zakres: 126-463 dni.
Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015	[67]	Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Dorośli i pediatryczni pacjenci z CAPS (wszystkie fenotypy); N=68.	Mediana: 28 miesięcy.
Russo i wsp. 2014	[71]	Badanie opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Pediatryczni pacjenci z CAPS (CINCA/NOMID i MWS); N=10.	Mediana 21 miesięcy (zakres: 12-31).
Sibley i wsp. 2015	[72]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Dorośli i pediatryczni pacjenci z zespołem CINCA/NOMID; N=6.	24 miesiące.
Imagawa i wsp. 2013	[76]	Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.	Dorośli i pediatryczni pacjenci japońscy z CAPS (CINCA/NOMID i MWS); N=19.	24 tygodnie.

Tabela 61. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach wykorzystanych do zestawienia danych dotyczących efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS).

Punkt końcowy
Ocena nasilenia choroby
<p>Badanie Goldbach-Mansky 2006 [12]: ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>). Pacjenci oceniali następujące objawy choroby: gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów i wymioty w skali od 0 (brak objawów) do 4 (ciężkie objawy), odzwierciedlającej stopień nasilenia objawów. Całkowita możliwa ocena mieściła się w zakresie od 0 do 20 punktów.</p> <p>Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]: ocena nasilenia objawów choroby w skali DAS. Skala DAS ocenia aktywną chorobę MWS w zakresie 10 domen (9 domen odzwierciedla objawy ze strony poszczególnych narządów jak: gorączka, ból głowy, objawy ze strony oczu, osłabienie słuchu, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, objawy ze strony nerek, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, wysypka; 10. domena odzwierciedla całkowitą ocenę objawów dokonywaną przez pacjenta). Skala DAS służąca ocenie nasilenia objawów MWS przyznaje 0, 1 lub 2 punkty każdej z domen: 2 punkty dla poważnego nasilenia objawów, 1 punkt oznacza łagodne objawy, 0 punktów brak objawów (maksymalny wynik</p>

Punkt końcowy
20 punktów). Całkowity wynik poniżej 10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów, powyżej 10 punktów poważne nasilenie objawów. Badanie Russo i wsp. 2014 [71]: ocena nasilenia objawów choroby w skali DAS opisanej powyżej.
Odpowiedź na leczenie
Badanie Sibley i wsp. 2012 [15]: kliniczna [oceniana w ramach codziennego zapisu symptomów związanych z CINCA/NOMID (ang. <i>Daily Diary</i>)] i laboratoryjna [prawidłowy poziom białka C-reaktywnego (CRP ≤ 0,5 mg/dl)] odpowiedź na leczenie. Badanie Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34]: całkowita odpowiedź na leczenie była definiowana jako brak klinicznych objawów aktywnej choroby i normalizacja markera stanu zapalnego (białko C-reaktywne; CRP < 10 mg/l). Badanie Lachmann i wsp. 2009 [41], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]: całkowita odpowiedź była definiowana jako: nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza, brak lub minimalna wysypka, prawidłowe (< 10 mg/l) wartości surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP). Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]: całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza, brak lub minimalna wysypka, prawidłowe (< 10 mg/l) wartości surowiczego amyloidu A (SAA) i białka C-reaktywnego (CRP). Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]: całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako nasilenie choroby w skali VAS ≤ 2 oraz wartość białka C-reaktywnego (CRP) ≤ 0,5 mg/dl i poziom surowiczego amyloidu A (SAA) ≤ 10 mg/l. Badanie Sibley i wsp. 2015 [72]: remisja stanu zapalnego (odpowiedź na leczenie) była definiowana jako: poziom CRP ≤ 10 mg/l i remisja odnotowana jako całkowity wynik codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>) – średnia tygodniowa ocena zapisu symptomów ≤ 2. Badanie Imagawa i wsp. 2013 [76]: całkowita odpowiedź na leczenie była definiowana jako: (1-remisja kliniczna) nasilenie choroby określane jako brak lub minimalne w ocenie badacza (stosowano 5-punktową skalę Likerta obejmującą zakres: brak objawów, objawy o nasileniu: minimalnym, łagodnym, umiarkowanym i poważnym) oraz brak lub minimalne zmiany skórne; (2- remisja serologiczna): poziom CRP < 1mg/dl i/lub SAA < 10 µg/ml.
Ocena stanu zdrowia
Badanie Goldbach-Mansky 2006 [12]: ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza i rodziców, z użyciem wizualnej skali analogowej, w której wartość 100 mm oznacza najgorszą możliwą ocenę. Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]: całkowita ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez pacjenta i lekarza przy użyciu 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej, gdzie 0 oznacza brak aktywności choroby a 10 oznacza maksymalne jej nasilenie.
Zmiany w stężeniu reaktantów ostrej fazy
Badanie Goldbach-Mansky 2006 [12], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27], Lachmann i wsp. 2009 [41], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50], Badanie Sibley i wsp. 2015 [72], Imagawa i wsp. 2013 [76], Russo i wsp. 2014 [71]: poziom surowiczego amyloidu A (ang. <i>Serum Amyloid A</i> ; SAA), białka C-reaktywnego (ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; CRP) i wskaźnika opadania erytrocytów (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> ; ESR).
Parametry hematologiczne
Poziom hemoglobiny i białych krwinek (leukocytów): Goldbach-Mansky 2006 [12], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27], Russo i wsp. 2014 [71].
Ocena jakości życia
Ocena stanu zdrowia/jakości życia (kwestionariusz CHAQ - ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>); wyższy wynik oznacza niższą jakość życia): Goldbach-Mansky 2006 [12], Russo i wsp. 2014 [71].
Profil bezpieczeństwa
Badanie Goldbach-Mansky 2006 [12], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27], Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Lepore i wsp. 2010 [30], Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34], Lachmann i wsp. 2009 [41], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67], Badanie Sibley i wsp. 2015 [72], Imagawa i wsp. 2013 [76], Russo i wsp. 2014 [71].

5.7.1. ZESTAWIENIE DANYCH DOTYCZĄCYCH PORÓWNIANIA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY I KANAKINUMABU W LECZENIU OKRESOWYCH ZESPOŁÓW ZALEŻNYCH OD KRIOPIRYNY (ANG. *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*; CAPS)

Tabela 62. Zestawienie danych dotyczących skuteczności klinicznej anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS).

Punkt końcowy		Ref.	Wartość na początku badania	Po leczeniu anakinrą*	Punkt końcowy		Ref.	Wartość na początku badania	Po leczeniu kanakinumabem*
Ocena nasilenia choroby	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; N=18	[12]	3,70 [2,16–4,84]	0,26 [0,12–0,70]	Ocena nasilenia choroby w skali DAS	mediana (zakres); N=10	[71]	7 (0-10)	1 (0-5)
	średnia ± SD; N=12	[27]	12,8 ± 2,2	3,9 ± 3,2					
Kliniczna i laboratoryjna odpowiedź na leczenie	n/N (%)	[15]	Nd.	26/26 (100)	Całkowita odpowiedź na leczenie; n/N (%)	w randomizowanej fazie badania (24 tygodnie leczenia)	[41]	Nd.	15/15 (100)
Całkowita odpowiedź na leczenie	n/N (%)	[34]	Nd.	15/21 (72,4)		populacja pacjentów wcześniej nieleczonych	[50]		85/109 (78)
						-	[64]		7/7 (100)
						24 miesiące	[72]		2/2 (100)
						-	[76]		18/19 (94,7)
						-	[67]		49/68 (72)
Ocena stanu zdrowia dokonywana przez lekarza	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; [mm] N=18	[12]	16,5 [8,0–32,0]	4,5 [2,0–8,0]		Bd.			
	średnia ± SD; [cm] N=12	[27]	7,3 ± 1,1	1,9 ± 1,1					
Ocena stanu zdrowia dokonywana przez pacjenta/rodziców**	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; [mm] N=18	[12]	48,5 [23,5–52,0]	5,5 [2,0–8,5]	Bd.				
	średnia ± SD; [cm] N=12	[27]	6,3 ± 2,0	2,5 ± 0,8					
ESR [mm/godz.]	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; N=18	[12]	57,5 [35,0–73,0]	16,0 [11,0–29,0]	ESR [mm/godz.]	średnia±SD (6 miesięcy); N=6	[72]	15,5±7,8	12±10
	średnia ± SD; N=12	[27]	32 ± 17	13 ± 8		mediana (zakres);	[71]	28 (1-61)	6 (1-56)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



						N=10			
CRP [mg/dl]	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; N=18	[12]	5,29 [4,00–10,50]	0,40 [0,10–0,91]	CRP [mg/l]	mediana (zakres); cały okres badania (48 tygodni)	[41]	20,0 (2,0–104,9); N=35	2,1 (0,2–46,6); N=31
	średnia ± SD; N=12	[27]	2,11 ± 1,33	0,44 ± 0,7		mediana (zakres); populacja pacjentów wcześniej nieleczonych	[50]	19,16 (0,4–257,6); N=108	2,45 (0,2–147,9); N=109
		średnia±SD (6 miesięcy); N=6	[72]					18±16,2	11,5±20,4
		mediana (zakres); N=10	[71]					5,0 (1–58)	4,0 (4–19)
	CRP [mg/dl]				średnia; N=19	[76]	4,52	1,19	
SAA [mg/l]	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; N=18	[12]	174 [131–436]	6 [3–16]	SAA [mg/l]	mediana (zakres); cały okres badania (48 tygodni)	[41]	48,9 (2,8–530,0); N=35	5,4 (0,7–80,9); N=31
	średnia ± SD; N=12	[27]	36,5 ± 26,1	6,6 ± 5,2		mediana (zakres); populacja pacjentów wcześniej nieleczonych	[50]	35,60 (0–2010,0); N=108	4,90 (0–636,0); N=109
		średnia±SD (6 miesięcy); N=5	[72]					96,4±100,3	63,2±118,2
		mediana (zakres); N=10	[71]					6,0 (3–339)	3 (3–164)
	SAA [µg/ml]				średnia; N=19	[76]	324,19	54,71	
Białe krwinki [x 10⁻³/mm³]	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; N=18	[12]	17,2 [13,6–21,5]	8,4 [6,8–12,1]	Białe krwinki x 10⁹/l	mediana (zakres); N=10	[71]	9,26 (5,1–25,7)	7,93 (4,8–10,9)
Leukocyty [leukocyty/µl]	średnia ± SD; N=12	[27]	9,906 ± 2,814	6,016 ± 1,409					
Hemoglobina [g/dl]	mediana [rozstęp międzykwartyłowy]; N=18	[12]	11,2 [10,4–11,8]	13,4 [12,4–14,1]	Hemoglobina [g/dl]	mediana (zakres); N=10	[71]	11,2 (9,7–15,5)	12,7 (10,3–15,1)
	średnia ± SD; N=12	[27]	12,7 ± 2	13,7 ± 2					
Ocena stanu	mediana [rozstęp	[12]	1,30 [0,65–	0,34 [0,13–	Ocena stanu	mediana (zakres);	[71]	0,375 (0–	0 (0–1,5)

5.7. Zestawienie danych dotyczących porównania efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS*)



zdrowia/jakości życia (kwestionariusz CHAQ)	międzykwartylowy]; N=18		1,57]	0,68]	zdrowia/jakości życia (kwestionariusz CHAQ)	N=10		1,375)	
--	--------------------------------	--	-------	-------	--	-------------	--	--------	--

*długość okresu leczenia dla poszczególnych badań podano w poprzedniej tabeli (chyba że zaznaczono inaczej). ** przy użyciu wizualnej skali analogowej. CRP – białko C-reaktywne, SAA – surowicy amyloid A, ESR - wskaźnik opadania erytrocytów, DAS - ang. *Disease Activity Score*, wskaźnik aktywności choroby, CHAQ - ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* - kwestionariusz oceny stanu zdrowia/jakości życia dzieci. Bd. – brak danych, Nd. – nie dotyczy.

Tabela 63. Profil bezpieczeństwa anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*)*#.

Punkt końcowy	Ref.	n/N (%)	Punkt końcowy	Ref.	n/N (%)	
Konieczność przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych	[12]	0/18 (0)	Konieczność przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych	w III fazie badania (okres leczenia co najmniej 16 tygodni)	[41]	1/31 (3)
	[30]	0/14 (0)		-	[50]	3/166 (2)
	[34]	1/21 (4,76)		-	[64]	1/7 (14)
Reakcje w miejscu wkłucia/podania	[12]	8/18 (44)	Reakcje w miejscu wkłucia/podania	w randomizowanej fazie badania (24 tygodnie leczenia)	[41]	2/15 (13)
	[30]	4/14 (29)		-	[50]	13/166 (8)
	[27]	5/12 (42)		-	[64]	3/7 (43)
				-	[76]	1/19 (5,3)
Infekcje dróg oddechowych	[12]	15/18 (83)	Infekcje górnych dróg oddechowych	-	[50]	17/166 (10,2)
				-	[64]	5/7 (71)
				-	[76]	3/19 (15,8)
Infekcje dróg moczowych	[12]	2/18 (11)	Infekcje dróg moczowych	cały okres badania (48 tygodni)	[41]	2/31 (6)
Biegunka	[12]	1/18 (6)	Biegunka	cały okres badania (48 tygodni)	[41]	7/31 (20)
				-	[50]	18/166 (10,8)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



				-	[64]	2/7 (29)
				-	[76]	2/19 (10,5)
Ciężkie działania niepożądane	[27]	0/12 (0)	Ciężkie działania niepożądane	cały okres badania (48 tygodni)	[41]	2/31 (6)
				-	[50]	18 (10,8)
				-	[64]	1/7 (14)
				-	[72]	1/6 (16,7)
				-	[76]	2 (10,5)**
				-	[67]	2/68 (3)
				-	[71]	0/10 (0)
Przyrost masy ciała	[27]	4/12 (33)	Przyrost masy ciała	cały okres badania (48 tygodni)	[41]	4/31 (11)
	[30]	2/14 (14)		-	[67]	2/44 (5)
Łagodne infekcje	[27]	5/12 (42)	Jakiegolwiek infekcje	w III fazie badania (okres leczenia co najmniej 16 tygodni)	[41]	10/31 (32)
			Infekcje		[71]	3/10 (30)

*zestawienie przeprowadzono tylko dla działań niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry. #długość okresu leczenia dla poszczególnych badań podano w poprzedniej tabeli (chyba że zaznaczono inaczej). ** podejrzwane o związek z zastosowanym leczeniem.

Różnice w metodyce przeprowadzonych badań oraz definicji punktów końcowych i sposobie przedstawienia danych (wyrażonych jako wartości średnie, mediana z podaniem zakresów ufności lub przedziałów międzykwartylowych, odsetek pacjentów raportujących analizowany punkt końcowy) uniemożliwiły przeprowadzenie meta-analizy poszczególnych wyników badań. Powyższe różnice utrudniają również wnioskowanie dotyczące porównania efektywności anakinry i kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Na podstawie powyższych danych można jednak wnioskować o wysokiej skuteczności leczenia zarówno anakinrą jak i kanakinumabem w leczeniu pacjentów z CAPS, przejawiającej się zarówno ustąpieniem objawów klinicznych jak i normalizacją poziomu reaktantów ostrej fazy. Uzyskane efekty kliniczne utrzymują się w trakcie długotrwałego leczenia (kilka miesięcy do kilku lat). Brak jest danych pozwalających na porównanie efektywności obydwu leków we wpływie na uszkodzenia narządowe towarzyszące okresowym zespołom zależnym od kriopiryny (szczególnie tym o poważnym przebiegu). Na podstawie zestawionych danych można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji. Zastosowanie anakinry wiązało się z występowaniem reakcji w miejscu wkłucia u większego odsetka pacjentów w porównaniu z kanakinumabem oraz mniejszego ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że powyższe wnioskowanie dotyczące profilu bezpieczeństwa anakinry i kanakinumabu oparte jest na niewielkiej liczbie danych i jego wiarygodność jest niska.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 120 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry, w tym: 1 badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego [119], 36 badań opisowych (serie przypadków poniżej 5 pacjentów) [79]-[94], [120]-[138], [163]-[164], [170]-[175] oraz 83 badania będące opisami pojedynczych przypadków: [95]-[118], [139]-[162], [165]-[169], [176]-[211]. Serie przypadków, do których włączono więcej niż dwóch pacjentów, ale w których liczba chorych z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny leczonych anakinrą nie przekraczała 5 pacjentów opisane zostały szczegółowo w poniższym rozdziale, a charakterystyka tych badań i włączonych do nich pacjentów przedstawiona została w rozdziale 14.4.

Odszukano również 11 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania kanakinumabu (badania obserwacyjne i opisowe przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych), w tym 10 badań opisowych: [212]-[242] oraz jedno badanie obserwacyjne [243].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z pozostałych odnalezionych badań o niższej wiarygodności (opisy serii przypadków obejmujące 2 pacjentów, opisy pojedynczych przypadków oraz badania opisane jedynie w postaci abstraktu) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z tych badań zostało omówione poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka badań opisowych (serie przypadków) o niskiej wiarygodności dotyczących stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS* [79]-[87]).

Badanie/referencja	Rodzaj badania	Cel badania	Populacja	Dawka anakinry	Okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
Alenazi i wsp. 2012 [79]	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena pacjentów z chorobami autozapalnymi (w tym CAPS) w populacji dzieci z Arabii Saudyjskiej	pediatryczni chorzy z chorobami autozapalnymi, N=34; pacjenci z CAPS: N=5	brak danych	brak danych	<ul style="list-style-type: none"> • brak definicji punktów końcowych, oceniano efekty kliniczne i markery stanu zapalnego po zastosowaniu anakinry
Maksimovic i wsp. 2008 [80]	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena efektywności klinicznej anakinry	pacjenci z CAPS należący do tej samej rodziny: N=3	dawka początkowa -100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, po 6 miesiącach 100 mg co 2 dzień	co najmniej 6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie nawrotu choroby, • audiologiczna ocena słuchu, • profil bezpieczeństwa
Hawkins i wsp. 2004 [81]	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena efektywności klinicznej anakinry	pacjenci z MWS należący do tej samej rodziny: N=3	100 mg na dobę przez pierwsze 2 tygodnie, potem 50 mg na dobę	3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów choroby przeprowadzane przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>), • cotygodniowe konsultacje kliniczne, <ul style="list-style-type: none"> • poziom CRP i SAA (początkowo co tydzień, potem co 2 tygodnie), • profil bezpieczeństwa
Rowczenio i wsp. 2013 [82]	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	identyfikacja i ocena pacjentów z mutacją V198M w genie <i>CIAS1</i>	pacjenci z mutacją V198M w genie <i>CIAS1</i> : N=19, pacjenci z CAPS leczeni anakinrą: N=3	100 mg na dobę u dorosłych i 1 mg/kg u dzieci	brak danych	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • poziom CRP i SAA
Frenkel i wsp. 2004 [83]	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena efektywności klinicznej anakinry	pacjenci pediatryczni z CINCA/NOMID bez mutacji w genie <i>CIAS1</i> : N=3	1 mg/kg masy ciała w postaci wstrzyknięcia podskórnego	20 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • brak definicji punktów końcowych
Biswas i wsp. 2010 [84]	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena objawów otorynolaryngologicznych u pacjentów z zespołem Muckle-	pacjenci z MWS należący do tej samej rodziny: N=3	100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego	1 rok	<ul style="list-style-type: none"> • brak definicji punktów końcowych

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



		Wellsa				
Lequerré i wsp. 2007 [85]	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena uszkodzenia stawów w przebiegu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS)	pacjenci z CAPS należący do tej samej francuskiej rodziny: N=11; pacjenci leczenia anakinrą: N=2	100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego	co najmniej 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> co 3 miesiące oceniano odpowiedź kliniczną, laboratoryjną i przeprowadzano ocenę słuchu
Alejandre i wsp. 2014 [86]	prospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena efektywności klinicznej anakinry	pacjenci z CAPS należący do tej samej rodziny: N=3, pacjenci leczenia anakinrą: N=2	brak danych	brak danych	<ul style="list-style-type: none"> brak definicji punktów końcowych
Tran i wsp. 2012 [87]	retrospektywne badanie opisowe (seria przypadków)	ocena płodności mężczyzn z zespołem Muckle-Wellsa	pacjenci z MWS, N=9; pacjenci leczenia anakinrą: N=2	brak danych	okres leczenia: 1 pacjent – ponad 2 lata; 2 pacjent – 4 dni	<ul style="list-style-type: none"> ocena objawów klinicznych choroby, ocena płodności (liczba, witalność i żywotność plemników)

Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (początkowa dawka 1 mg/kg masy ciała/dobę lub 100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego) w badaniach [88]-[85] jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249] (w badaniu [80] po 6 miesiącach terapii podjęto próbę stosowaniu leku co 2 dni, zgodnie z ChPL lek powinien być podawany codziennie). W badaniach [79], [86], nie podano szczegółowych informacji dotyczących dawkowania leku.

Badanie Alenazi i wsp. 2012 [79]

Pacjenci z CINCA/NOMID (N=3): początkowo chorzy leczeni byli prednizonem, metotreksatem i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, następnie dwóch chorych otrzymywało etanercept, co skutkowało słabą odpowiedzią na leczenie. Wprowadzenie anakinry doprowadziło do znaczącej poprawy manifestującej się ustąpieniem objawów klinicznych i normalizacją parametrów laboratoryjnych [33].

Pacjenci z MWS (N=2): pacjenci nie odpowiedzieli na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kolchicyną, zastosowanie anakinry prowadziło do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie [33].

W badaniu Alenazi i wsp. 2012 nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii [33].

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Badanie Maksimovic i wsp. 2008 [80]

Tabela 65. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS* [80].

Pacjent	Płeć/wiek (lata)	Objawy	Wiek w jakim wystąpiły pierwsze objawy	Mutacja genu <i>CIAS1</i>	Fenotyp	Leczenie	Przebieg choroby	Działania niepożądane
1	M/48	Przewlekła pokrzywka, ból stawów, nawracająca gorączka, zapalenie wielu stawów, zapalenie spojówek, wysypka występowała po ekspozycji na zimno, obustronny niedosłuch odbiorczy	6 miesięcy	V262G	MWS-FCAS	anakinra (podskórnie) w początkowej dawce 100 mg/dobę, po 6 miesiącach 100 mg co 2 dzień	Ustąpienie objawów po rozpoczęciu leczenia	brak
2	M/16	Przewlekła pokrzywka, ból stawów, czasem gorączka i zapalenie spojówek, powyższe objawy występujące po ekspozycji na zimno i trwające 12 godzin, słuch prawidłowy	6 miesięcy		FCAS			brak
3	K/20	Ból stawów – kostki i nadgarstka, ostre, trwające 3 dni epizody nieswędzącej pokrzywki z gorączką i zapaleniem spojówek indukowane stresem, zakażeniem lub zmęczeniem, słuch prawidłowy	14 lat		MWS		Nastąpił nawrót po przerwaniu leczenia, wprowadzenie anakinry spowodowało ustąpienie objawów choroby	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (bąble pokrzywkowe) prowadzące do przerwania leczenia. Terapię wznowiono po 15 dniach wraz z prednizolonem i lekami antyhistaminowymi (podawanymi przez 1 miesiąc).

K-kobieta, M-mężczyzna.

Próba zmniejszenia częstotliwości podawania leku (co 3. dzień) doprowadziła do nawrotu choroby u pacjentów. Po 6 miesiącach leczenia nie obserwowano zmian w zakresie niedosłuchu raportowanego przez jednego z pacjentów na początku badania [80].

Badanie Hawkins i wsp. 2004 [81]**Tabela 66. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [81].**

Pacjent	Punkt końcowy	Okres leczenia				Całkowite ustąpienie objawów klinicznych w tym wysypki, zapalenia spojówek, bólu stawów i gorączki
		Wartość początkowa	1 tydzień	4 tygodnie	12 tygodni	
1	SAA (mg/l)	146	<1,0	<1,0	1,3	tak
	CRP (mg/l)	56	2,2	1,1	1,3	
	hemoglobina (gm/dl)	11,5	bd.	12,3	14,4	
	liczba leukocytów	13,8	bd.	8,5	9,9	
	liczba płytek krwi	312	bd.	154	198	
2	SAA (mg/l)	264	2,8	2,3	2,2	tak
	CRP (mg/l)	129	4,1	4,3	4,3	
	hemoglobina (gm/dl)	12,1	bd.	13,3	14,1	
	liczba leukocytów	13,2	bd.	6,2	5,9	
	liczba płytek krwi	421	bd.	231	246	
3	SAA (mg/l)	193	2,9	1,9	1,8	tak
	CRP (mg/l)	59	1,7	0,9	0,9	
	hemoglobina (gm/dl)	7,3	bd.	9,4	11,5	
	liczba leukocytów	14,5	bd.	10,5	9,8	
	liczba płytek krwi	659	bd.	327	331	

CRP-białko C-reaktywne, SAA-surowiczy amyloid A. bd-brak danych.

Ból głowy raportowany przez jednego z pacjentów ustąpił po tygodniu stosowania anakinry, wszyscy chorzy raportowali ogólną poprawę samopoczucia i brak objawów choroby po ekspozycji na zimno, nie wykazano zmian w ocenie słuchu. Podczas terapii występowały stany zapalne o łagodnym stopniu nasilenia w miejscu wkłucia, zmniejszające swe nasilenie wraz z upływem czasu [81].

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Badanie Rowczenio i wsp. 2012 [82]

Tabela 67. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [82].

Pacjent	Fenotyp	Wiek w jakim wystąpiły pierwsze objawy	Mediana SAA (wynik przed rozpoczęciem leczenia/po leczeniu)	Mediana CRP (wynik przed rozpoczęciem leczenia/po leczeniu)	Leczenie	Odpowiedź na leczenie	Mutacja w innych genach niż CIAS1
1	MWS/FCAS/CINCA/NOMID	po narodzeniu	193/3	42/1	anakinra	całkowita odpowiedź na leczenie	brak
2			121/2	56,5/1			
3			133/3	42/1			

Badanie Frenkel i wsp. 2004 [83]

W przeciągu 24 godzin od pierwszego podania leku u wszystkich chorych ustąpiła gorączka, następnie obserwowano ustąpienie wysypki, objawów zapalenia stawów, pacjenci raportowali dobre samopoczucie. U dziewczynki w wieku 8 lat obserwowano ustąpienie bólów głowy raportowanych przed wprowadzeniem leczenia, po 8 tygodniach terapii nastąpił nawrót tego objawu choroby - obserwowano również podwyższony poziom ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego (24 cm H₂O) i łagodną pleocytozę (38 białych krwinek/ μ l). U tego samego dziecka obserwowano łagodne reakcje w miejscu wkłucia, które ustąpiły po 2 tygodniach. U wszystkich chorych obserwowano normalizację poziomu białka C-reaktywnego i wskaźnika opadania erytrocytów, pomimo redukcji dawki stosowanych równolegle steroidów. Ustąpiły również: leukocytoza, trombocytoza i anemia [83].

Biswas i wsp. 2010 [84]

Zastosowanie anakinry prowadziło do kontroli choroby w zakresie objawów klinicznych i serologicznych świadczących o aktywnym stanie zapalnym, jednak nie wykazano znaczącej poprawy słuchu u chorych (wszyscy chorzy przed leczeniem charakteryzowali się utratą słuchu o różnym stopniu nasilenia i nosili aparaty słuchowe) [84]. W badaniu Biswas i wsp. 2010 nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii [33].

Badanie Lequerré i wsp. 2007 [85]

Tabela 68. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS* [85]).

Punkt końcowy		Pacjent	
		1	2
Szybka poprawa w zakresie objawów klinicznych (za wyjątkiem ustąpienia zapalenia nadtwardówki)		tak	tak
Poprawa słuchu		brak	brak
Parametry laboratoryjne			
ESR (mm/godz.), norma<15	przed leczeniem	60	38
	po 3 miesiącach leczenia anakinrą	18	10
	po 8 miesiącach leczenia anakinrą	22	19
CRP (mg/l), norma<10	przed leczeniem	60	60
	po 3 miesiącach leczenia anakinrą	<5	<5
	po 8 miesiącach leczenia anakinrą	<5	7
Hemoglobina (g/dl), 12<norma<16	przed leczeniem	10,3	1,7

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy		Pacjent	
		1	2
	po 3 miesiącach leczenia anakinrą	11,9	13
	po 8 miesiącach leczenia anakinrą	11,1	13,4
Krwinki białe ($\times 10^3/\text{mm}^3$), 4 < norma < 10	przed leczeniem	7,2	10
	po 3 miesiącach leczenia anakinrą	5,0	7,1
	po 8 miesiącach leczenia anakinrą	2,65	6
Płytki krwi ($\times 10^3/\text{mm}^3$), 150 < norma < 400	przed leczeniem	565	364
	po 3 miesiącach leczenia anakinrą	358	257
	po 8 miesiącach leczenia anakinrą	342	323
Odpowiedź na leczenie	kortykosteroidy	dobra	dobra
	metotreksat	słaba	słaba
	anakinra	dobra	dobra

ESR-wskaźnik opadania erytrocytów, CRP-białko C-reaktywne.

Zastosowana terapia była dobrze tolerowana przez chorych [85].

Badanie Alejandre i wsp. 2014 [86]

U wszystkich analizowanych pacjentek zidentyfikowano mutację p.R260W w genie *CIAS1*. Dwie leczone pacjentki po zastosowaniu anakinry doświadczyły całkowitego ustąpienia klinicznych objawów zapalenia. Równocześnie wykazano normalizację poziomu białka C-reaktywnego i wskaźnika opadania erytrocytów. W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii [86].

Badanie Tran i wsp. 2012 [87]**Tabela 69. Wpływ na płodność stosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [87].**

Pacjent	Leczenie	Mutacja	Wiek (lata)	Objętość (ml)	pH	Komórki/ml	Plemniki ($\times 10^6$ /ml)	Plemniki ogółem ($\times 10^6$)	Morfologia (% prawidłowych)	Żywotność	Ruchliwość
1	brak	T348M	32	3,0	7,5	$<10^3$	0,6	1,8	NA	NA	NA
	anakinra (6 miesięcy)		33	2,7			2,3	6,2	NA	NA	45
	anakinra + testosteron		34	2,7			5,9	15,9	39	80	45
			35	6,0			2,7	22,3	42	70	45
			35	3,5			10,5	36,7	68	70	50
2	anakinra (4 dni), kanakinumab (12 miesięcy)	R260W	42	0,8	8,0	$<10^5$	0,0	0,0	NA	NA	NA

U pierwszego pacjenta zastosowanie anakinry przez 6 miesięcy doprowadziło do zwiększenia liczby plemników z 0,6 do $2,3 \times 10^6$ /ml. Z uwagi na niski poziom testosteronu chory oprócz anakinry również przyjmował ten hormon, co dodatkowo zwiększyło liczbę plemników do $10,5 \times 10^6$ /ml. U drugiego z chorych pomimo zastosowania terapii anakinrą i kanakinumabem obserwowano brak plemników. Wszystkie kliniczne i biologiczne objawy zespołu MWS ustąpiły po zastosowaniu inhibitorów IL-1 [87].

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki uzyskane w badaniach o niższej wiarygodności opisanych w niniejszym rozdziale potwierdzają wysoką skuteczność anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Zastosowanie leku prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych choroby (wysypki, gorączki, bólu stawów, zapalenia spojówek) oraz normalizacji parametrów laboratoryjnych (poziom białka C-reaktywnego, wskaźnik opadania erytrocytów, poziom surowiczego amyloidu A) i serologicznych (poziom hemoglobiny, białych krwinek i płytek krwi), zarówno u pacjentów z zespołem MWS jak i CINCA/NOMID. Przerwanie leczenia wiązało się z szybkim nawrotem choroby, ustępującym po wznowieniu terapii anakinrą [79]-[87]. Nie raportowano poprawy słuchu u analizowanych pacjentów, profil bezpieczeństwa stosowanej terapii był korzystny, występowały jedynie reakcje w miejscu wkłucia [79]-[87]. W jednym z badań obserwowano również zwiększenie liczby plemników u pacjenta z zaburzeniami płodności w przebiegu zespołu Muckle-Wellsa w wyniku zastosowania anakinry [87].

Wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa anakinry w terapii pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny. Lek powoduje skuteczną i długotrwałą (okres leczenia i obserwacji w badaniach wynosił od kilku miesięcy do co najmniej 5 lat) redukcję objawów klinicznych choroby oraz spadek markerów ostrej fazy i normalizację parametrów serologicznych w przebiegu wszystkich zespołów, również u pacjentów z nietypowymi zespołami CAPS [93], [94], [123], [140], [155], [157]. Ustąpienie objawów klinicznych wiązało się również z poprawą jakości życia [119], [9]. Anakinra jest skuteczna i bezpieczna nie tylko w populacji dorosłych chorych i młodzieży, ale również w grupie dzieci, w której często wyższe dawki leku są wymagane do osiągnięcia prawidłowej kontroli choroby [195], ze względu na przyspieszony metabolizm leków w populacji pediatrycznej.

Poprawa słuchu u pacjentów z głuchotą/niedosłuchem przed rozpoczęciem leczenia obserwowana jest głównie u młodszych chorych (dzieci) z zespołem CINCA/NOMID i MWS [114], [115] oraz czasem u dorosłych pacjentów z łagodniej przebiegającym zespołem MWS [100], [111]. U chorych w wieku 20-30 lat z chorobą o poważnym przebiegu (zespół CINAC/NOMID) anakinra prowadzi do stabilizacji słuchu, nie obserwuje się jednak zazwyczaj odwrócenia patologicznych zmian w obrębie tego narządu zmysłu [110], [166], [192], [196]. W populacji z MWS zdarzają się przypadki poprawy w zakresie ostrości widzenia i zakresu pola widzenia w wyniku stosowania anakinry [101].

Autorzy licznych badań podkreślają konieczność wczesnego wprowadzenia skutecznego leczenia inhibitorami IL-1 pacjentów z CAPS, które przynosi bardzo dobre efekty kliniczne w populacji szczególnie najmłodszych pacjentów, zapobiegając występowaniu uszkodzeń wielonarządowych w

przebiegu tej ciężkiej choroby (szczególnie w przebiegu zespołu CINCA/NOMID). Wczesne rozpoczęcie leczenia anakinrą może przyczynić się np. do uniknięcia deformacji kości wywołanych chorobą [179]. Leczenie anakinrą przynosi też korzyści kliniczne u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek będącą powikłaniem CAPS [163], [164] manifestującą się m. in. zespołem nerczycowym [88].

U poszczególnych pacjentów może istnieć konieczność dostosowania dawki leku w celu ustąpienia objawów, szczególnie w populacji pediatrycznej. Obserwowano poprawę stanu klinicznego dziecka w wyniku zastosowania anakinry w odstępach 12-godzinnych [198]. Zaprzestanie terapii prowadzi do szybkiego nawrotu objawów [165], [197] i pogorszenia ogólnego stanu zdrowia [103]. Pacjenci cierpiący na dodatkowe schorzenia mogą słabo odpowiadać na zastosowanie leczenia anakinrą, ze względu na nakładanie się objawów współistniejących chorób [139], [209].

Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny w szerokim zakresie stosowanych dawek, wykazano dobrą tolerancję leku nawet w bardzo wysokiej dawce (20 mg/kg/dobę u 2-miesięcznego dziecka) [170]. W przypadku występowania działań niepożądanych, można rozważyć zmniejszenie dawki leku [113], [168]. U niektórych pacjentów wykazano skuteczność anakinry w niższej dawce (100 mg na dobę co 2. dzień) [118]. Lek jest bezpieczny u kobiet w ciąży [134], [135], jednak autorzy wskazują 2 przypadki agnezji nerek u dzieci pacjentek z chorobami autozapalnymi leczonymi anakinrą co wymaga dalszych obserwacji [40], [175]. Pomimo obecności anakinry w mleku matki, nie wykazano jej wpływu na rozwój niemowląt [135].

Wykazano skuteczność stosowania terapii anakinrą u dzieci od 1. miesiąca życia. [95], [170] oraz u pacjentki zespołem CINCA/NOMID i niescalonym mięśniem lewej komory [183], opisano też przypadek niepłodnej pacjentki z MWS, która podczas leczenia anakinrą naturalnie zaszła w ciążę [109]. W analizowanych badaniach potwierdzono też brak wpływu anakinry na zmiany kostne w przebiegu CAPS (nie obserwowano zahamowania zwapnień kości udowej u dziecka w ciągu 6 lat obserwacji) [203].

Wyniki badania β -Confident Registry [212]-[226] prowadzonego na grupie 288 pacjentów wskazują, że u około połowy chorych z CAPS leczonych kanakinumabem nie raportowano objawów choroby, u większości pozostałych obserwowano łagodne do umiarkowanego nasilenie choroby. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze, wśród infekcji najczęściej raportowano: zapalenie nosogardzieli, katar i infekcje dolnych dróg moczowych. U 62 chorych raportowano 117 ciężkich działań niepożądanych wśród których najczęstsze były infekcje. Kontynuacja terapii kanakinumabem przez ponad 95% pacjentów w badaniu ENVOL wyraźne

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



wskazuje na korzyści płynące z zastosowanego leczenia kanakinumabem, przejawiające się m. in. poprawą jakości życia chorych [228]-[229].

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że zastosowanie anakinry prowadzi do szybkiego i trwałego ustąpienia objawów klinicznych choroby, normalizacji parametrów laboratoryjnych i serologicznych oraz poprawy jakości życia pacjentów ze wszystkimi typami okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Profil bezpieczeństwa terapii jest korzystny, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu podania, zwykle przemijające w pierwszych tygodniach leczenia.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret[®]), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Kineret[®], w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret[®] [249]

Najczęściej opisywaną reakcją niepożądaną we wszystkich badaniach produktu Kineret[®] kontrolowanych z placebo prowadzonych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, u większości pacjentów o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia stanowiła najczęstszą przyczynę wykluczenia pacjentów z RZS z udziału w badaniu produktu Kineret[®]. W badaniach prowadzonych u pacjentów z RZS częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych po zalecanej dawce produktu Kineret[®] (100 mg/dobę) była porównywalna z placebo (7,1% w porównaniu z 6,5% w grupie placebo). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów otrzymujących Kineret[®], niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,8% w porównaniu z 0,7%). Zmniejszenie liczby neutrofilów występowało częściej u pacjentów otrzymujących Kineret[®], niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z CAPS pochodzą z otwartego badania prowadzonego u 43 pacjentów z NOMID/CINCA leczonych produktem Kineret[®] przez okres do 5 lat, przy czym całkowita ekspozycja na produkt Kineret[®] wynosiła 159,8 pacjentolat. W trakcie 5-letniego badania 14 pacjentów (32,6%) zgłosiło 24 ciężkie zdarzenia. Jedenaście ciężkich zdarzeń u 4 (9,3%)

pacjentów uznano za związane z produktem Kineret®. Żaden pacjent nie przerwał leczenia produktem Kineret® w związku z działaniami niepożądanymi. Nie ma doniesień pochodzących z tego badania ani z raportów dotyczących działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, z których wynikałoby, że ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów z CAPS jest inny niż u pacjentów z RZS. Dlatego, poniższa tabela zestawiająca działania niepożądane dotyczy zarówno pacjentów z RZS, jak i CAPS.

Działania niepożądane raportowano zgodnie z klasyfikacją MedDRA dotyczącą układów narządowych z uwzględnieniem częstości występowania. Kategorie częstości działań niepożądanych określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, reakcje niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego nasilenia [249].

Tabela 70. Działania niepożądane raportowana podczas stosowania anakinry [249].

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ciężkie zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i świąd
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból głowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Podwyższone stężenia enzymów wątrobowych
	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Niezakaźne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Wysypka

Opis wybranych działań niepożądanych [249]

Ciężkie zakażenia

Częstość występowania ciężkich zakażeń w badaniach dotyczących RZS z zastosowaniem zalecanej dawki (100 mg/dobę) wynosiła 1,8% u pacjentów otrzymujących Kineret® i 0,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwacje prowadzone w okresie do 3 lat wykazały, że częstość występowania ciężkich zakażeń pozostawała stabilna. Najczęściej występowały zakażenia bakteryjne,

takie jak: zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie płuc oraz zakażenia kości i stawów. Po ustąpieniu zakażenia większość pacjentów kontynuowała udział w badaniu.

U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat, częstotliwość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,1/rok. Najczęstszymi zakażeniami było zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit. Stosowanie produktu Kineret® wstrzymano tymczasowo u jednego pacjenta. Wszyscy inni pacjenci kontynuowali leczenie produktem Kineret® w trakcie infekcji.

W trakcie badań dotyczących RZS lub CAPS nie wystąpił żaden zgon związany z ciężkimi zakażeniami. W badaniach klinicznych dotyczących RZS po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano występowanie rzadkich przypadków zakażeń oportunistycznych, w których występowały patogeny grzybicze, prątkowe, bakteryjne i wirusowe. Zakażenia były obserwowane we wszystkich układach organizmu i notowane u pacjentów stosujących tylko Kineret® lub Kineret® w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach produktu Kineret® dotyczących RZS zastosowanie leczenia było związane z niewielkim zmniejszeniem średnich wartości całkowitej liczby leukocytów i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC). Neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) wystąpiła u 2,4% pacjentów otrzymujących Kineret® i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły ciężkie zakażenia związane z neutropenią.

U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat neutropenię odnotowano u 2 osób. Oba epizody neutropenii ustąpiły w trakcie leczenia produktem Kineret®.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z RZS ryzyko wystąpienia chłoniaków może wzrosnąć średnio 2–3-krotnie. W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących Kineret® częstość występowania chłoniaków była większa niż w populacji ogólnej. Częstość ta była zgodna z częstością zanotowaną u pacjentów z RZS.

W badaniach klinicznych bezwzględna częstość występowania nowotworów złośliwych w grupie pacjentów otrzymujących Kineret® i w grupie pacjentów otrzymujących placebo była taka sama i nie odbiegała od częstości występowania w populacji ogólnej. Co więcej, całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych nie wzrosła w ciągu 3 lat stosowania produktu Kineret®.

Reakcje alergiczne

W trakcie terapii produktem Kineret® niezbyt często zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, wysypkę i świąd. Większość tych reakcji stanowiły wysypka plamisto-grudkowa lub pokrzywka.

U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat żadna z reakcji alergicznych nie była poważna i żadne z działań niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret®.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących RZS u do 3% dorosłych pacjentów, przynajmniej raz w trakcie trwania obserwacji stwierdzono obecność przeciwciał mogących neutralizować efekt biologiczny anakinry. Obecność przeciwciał była zwykle przemijająca i nie była związana z występowaniem działań niepożądanych czy zmniejszeniem skuteczności leku. Dodatkowo w badaniach klinicznych z udziałem dzieci u 6% pacjentów, przynajmniej raz w trakcie trwania obserwacji, wykryto obecność przeciwciał mogących neutralizować efekt biologiczny anakinry.

U większości pacjentów z CAPS uczestniczących w badaniu 03-AR-0298 pojawiły się przeciwciała przeciw substancji produktu: anakinra. Nie było to związane z klinicznie istotnym wpływem na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z RZS i CAPS niezbyt często obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Stanu tego nie wiązano z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami uszkodzenia komórek wątroby. Po dopuszczeniu produktu do obrotu donoszono o pojedynczych przypadkach niezakaźnego zapalenia wątroby. Zdarzenia dotyczące wątroby w okresie stosowania produktu po dopuszczeniu do obrotu zgłaszano głównie u pacjentów z czynnikami predysponującymi, np. zwiększoną aktywnością transaminaz w przeszłości przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret®.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z RZS odczyn w miejscu wstrzyknięcia był najczęstszym, stale opisywanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Kineret®. Nasilenie większości reakcji w miejscu wstrzyknięcia (95%) określono jako łagodne do umiarkowanego. Odczyny w miejscu wstrzyknięcia najczęściej dotyczyły obecności co najmniej jednego z następujących objawów: rumienia, podskórnego wynaczynienia krwi, zapalenia i bólu. Podczas leczenia dawką 100 mg/dobę, odczyn w miejscu wstrzyknięcia wystąpił u 71% pacjentów z RZS, w porównaniu z 28% pacjentów otrzymujących placebo. U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat nie odnotowano

tymczasowego lub stałego przerwania terapii produktem Kineret[®] przez pacjenta z powodu reakcji w miejscu iniekcji. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Jeżeli u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono odczynu w miejscu wstrzyknięcia, odczyn nie wystąpił w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, częstość jego występowania podczas dalszego leczenia była niewielka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [249]

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy, zgłaszano niezbyt często. W większości przypadków były to wysypki plamisto-grudkowe lub pokrzywkowe. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych należy przerwać podawanie produktu Kineret[®] i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z RZS i CAPS rzadko obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Stanu tego nie wiązano z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami uszkodzenia komórek wątroby. Po dopuszczeniu produktu do obrotu donoszono o pojedynczych przypadkach niezakaźnego zapalenia wątroby. Działania dotyczące wątroby w okresie stosowania produktu po dopuszczeniu do obrotu zgłaszano głównie u pacjentów z czynnikami predysponującymi, np. zwiększoną aktywnością aminotransferaz w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret[®]. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa produktu Kineret[®] u pacjentów z AspAT/AlAT $\geq 1,5$ x górnej granicy normy.

Ciężkie zakażenia

Stosowanie produktu Kineret[®] wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zakażeń (1,8%) w porównaniu z placebo (0,7%) u pacjentów z RZS. U niewielkiej liczby pacjentów z astmą oskrzelową częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów przyjmujących Kineret[®] (4,5%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0%). Infekcje te występowały głównie w obrębie układu oddechowego. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa produktu Kineret[®] u pacjentów z przewlekłymi i ciężkimi zakażeniami.

Leczenia produktem Kineret[®] nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami. U pacjentów z RZS leczenie produktem Kineret[®] należy przerwać w razie wystąpienia ciężkiej infekcji. U pacjentów z CAPS leczonych produktem Kineret[®] istnieje ryzyko nawrotu choroby po przerwaniu

terapii produktem Kineret®. Należy o tym pamiętać, podejmując decyzję o przerwaniu terapii produktem Kineret® w trakcie ciężkiego zakażenia.

Lekarze powinni zachować ostrożność, podając Kineret® pacjentom, u których występowały nawracające zakażenia lub schorzenia towarzyszące, w których zwiększa się ryzyko zakażeń. Bezpieczeństwo stosowania produktu Kineret® u pacjentów z utajoną gruźlicą jest nieznane. Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących kilka biologicznych terapii przeciwwzapalnych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret® pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w kierunku gruźlicy utajonej. Należy także uwzględnić dostępne wytyczne medyczne.

Inne terapie przeciwreumatyczne wiązano z nawrotem zapalenia wątroby typu B. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret® należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z opublikowanymi wytycznymi.

Neutropenia

W badaniach dotyczących RZS prowadzonych z kontrolą placebo produkt Kineret® był często związany z neutropenią ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$). U pacjentów z CAPS obserwowano przypadki neutropenii.

U pacjentów z neutropenią ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą produktu Kineret®. Zaleca się, by przed rozpoczęciem stosowania produktu Kineret® oznaczyć liczbę neutrofilów, a po rozpoczęciu terapii monitorować liczbę neutrofilów raz na miesiąc przez pierwsze sześć miesięcy leczenia, a następnie raz na kwartał. U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$), należy przerwać podawanie produktu Kineret® i ściśle monitorować bezwzględną liczbę neutrofilów. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Kineret® u pacjentów z neutropenią.

Immunosupresja

Wpływ leczenia produktem Kineret® na istniejące nowotwory złośliwe nie był badany. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Kineret® u pacjentów, u których rozpoznano wcześniej chorobę nowotworową.

Szczepienia

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 126 pacjentów, w którym jednocześnie podano Kineret® i szczepionkę zawierającą toksoidy, tężcowy i błoniczy, nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi immunologicznej polegającej na wytworzeniu przeciwciał przeciwężcowych pomiędzy grupami przyjmującymi Kineret® i placebo. Brak danych dotyczących wpływu szczepionek zawierających inne inaktywowane antygeny u pacjentów otrzymujących Kineret®.

Brak danych dotyczących zarówno wpływu szczepień szczepionkami zawierającymi żywe organizmy, jak i wpływu wtórnych dróg przenoszenia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe organizmy u pacjentów otrzymujących Kineret®. W związku z tym szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy nie należy stosować jednocześnie z produktem Kineret®.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W badaniach klinicznych uczestniczyło w sumie 752 pacjentów z RZS w wieku powyżej 65 lat, w tym 163 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności między pacjentami należącymi do tych grup, a pacjentami z młodszych grup wiekowych. Doświadczenie dotyczące leczenia starszych pacjentów z CAPS jest ograniczone. Z uwagi na z reguły większą częstość występowania zakażeń w populacji osób starszych, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Jednoczesne stosowanie produktu Kineret® i antagonistów TNF

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie produktu Kineret® i etanerceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji i neutropenii, w porównaniu z monoterapią etanerceptem u pacjentów z RZS. Nie stwierdzono, by wspomniane leczenie skojarzone wiązało się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kineret® z etanerceptem, ani innymi lekami z grupy antagonistów TNF.

Dzieci i młodzież

Produkt Kineret® badano u 36 pacjentów z CAPS w wieku od 8 miesięcy do < 18 lat, przez okres do 5 lat. Z wyjątkiem zakażeń i powiązanych objawów, o których donoszono częściej u pacjentów w wieku <2 lat, profil bezpieczeństwa był podobny w całej populacji pediatrycznej. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego w populacji dorosłych i nie odnotowano klinicznie istotnych nowych reakcji niepożądanych [249].

Raporty ang. *European Medicines Agency (EMA)*

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Kineret® [250]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kineret® (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to bóle głowy oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, zasinienie, ból i stan zapalny). Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Kineret® znajduje się w ulotce dla pacjenta.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Leku Kineret® nie wolno stosować u osób, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na anakinrę, którykolwiek inny składnik produktu lub na białka wytwarzane przez *Escherichia coli* (typ bakterii). Leku Kineret® nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i nie wolno rozpoczynać u pacjentów z neutropenią (zmniejszenie liczby neutrofilów – typu białych krwinek, które zwalczają zakażenie). Nie zaleca się stosowania leku Kineret® w skojarzeniu z antagonistami czynnika martwicy nowotworów (TNF) (inne leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów) [250].

Produkt leczniczy Kineret® - Dyskusja naukowa [251], Raporty *Health Canada* [253], [254]

W dokumencie z 2003 roku przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa anakinry w leczeniu osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem. W oparciu o dostępne dowody naukowe, profil bezpieczeństwa anakinry oceniono jako akceptowalny. Reakcje w miejscu wkłucia występują często, jednak rzadko mają charakter poważny lub wymagają przerwania terapii. Neutropenia występuje u około 2,5% leczonych pacjentów, w większości przypadków ma charakter łagodny i odwracalny nawet podczas długotrwałego stosowania leku. Obserwowano jednak również ciężkie przypadki neutropenii, niektóre związane z występowaniem infekcji (żadna z infekcji nie miała ciężkiego przebiegu). Nie wykazano zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia nowotworu w związku z leczeniem anakinrą, podkreślono jednak brak wystarczających dowodów pochodzących z długoterminowych badań w odniesieniu do oceny tego aspektu oceny profilu bezpieczeństwa. Podsumowując, profil bezpieczeństwa anakinry został wystarczająco udokumentowany [251]. Wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych infekcji i neutropenii podczas równoczesnego stosowania anakinry i etanerceptu, bez jednoczesnego zwiększenia skuteczności analizowanej terapii [251], [253], [254].

Raporty ang. *Food and Drug Administration* (FDA)

W raporcie *Food and Drug Administration* (FDA) [252] przedstawiono informacje na temat profilu bezpieczeństwa anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID), dla okresu ekspozycji na lek wynoszącego 20,8 pacjentolat, oparte na wynikach badania Goldbach-Mansky i wsp. 2006 [1], Sibley i wsp. 2012 [15], przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 71. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [252].

Punkt końcowy	Populacja bezpieczeństwa, N=43	
	N (%)	Liczba działań niepożądanych /pacjentorok
Reakcje w miejscu wkłucia	7 (16,3)	0,5
Ból głowy	6 (14)	0,7
Wymioty	6 (14)	0,6
Ból stawów	5 (11,6)	0,6
Gorączka	5 (11,6)	0,4
Zapalenie nosogardzieli	5 (11,6)	0,3

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

W raporcie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* podkreślono, że do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu anakinry należą: reakcje alergiczne, infekcje i neutropenia. Pomiędzy lipcem a listopadem 2003 roku *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* otrzymało informacje o 2 pacjentach, u których nastąpił zgon podczas leczenia anakinrą: 68-letni mężczyzna zmarł z powodu zawału serca (bez wcześniejszej choroby serca w historii choroby); 62-letnia kobieta zmarła z powodu komplikacji związanych ze zmianą rurki tracheotomijnej [255].

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych odnaleziono komunikat z dnia 8 czerwca 2015 roku dotyczący obecności materiału stałego widocznego na powierzchni igieł ampułko-strzykawk z produktem Kineret® (anakinra) różnych serii. Nie odnotowano występowania poważnych działań niepożądanych i nie ma doniesień wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia innych zdarzeń. Do chwili ustalenia przyczyny, pacjenci, lekarze i pielęgniarki nie powinni używać strzykawk dotkniętych tym zjawiskiem [256].

Na stronach internetowych *Health Canada*, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Kineret® (anakinra).

Dodatkowe źródła danych

W badaniu Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34]-[37] (opisanym szczegółowo w rozdziale 5.5) analizowano profil bezpieczeństwa anakinry stosowanej w okresowych zespołach zależnych od kripiryny (CAPS) oraz niezarejestrowanych wskazaniach we Francji. W badaniu uczestniczyło 185 chorych leczonych anakinrą, w tym 21 pacjentów z CAPS [34].

Tabela 72. Profil bezpieczeństwa anakinry (obejmujący również okresowe zespoły zależne od kriopiryny, CAPS) [34].

Punkt końcowy	Pacjenci pediatryczni	Pacjenci dorośli	p dla porównania między grupami
Działania niepożądane ogółem	90,2%	48,2%	<0,0001
Reakcje w miejscu wkłucia	58,5%	33,3%	<0,01
Ból w miejscu wkłucia	68,3%	26,75	<0,0001
Działania niepożądane związane z wątrobą	17%	4,4%	<0,05
n/N (%)			
Co najmniej jedno działanie niepożądane	107*/185 (58)		
Łagodne działania w miejscu wkłucia	72*/185 (39)		
Ból w miejscu wkłucia	67*/185 (36)		
Podniesienie poziomu enzymów wątrobowych	14/185 (7)		
Wzrost masy ciała	26*/185 (11)		
Łagodne infekcje dróg oddechowych	5*/185 (2,8)		
Zaburzenia lipidowe	3*/185 (1,7)		
Neutropenia	2*/185 (1,1)		
Poważne działania niepożądane**	17*/185 (9)		
Poważne działania niepożądane-infekcje**	9*/185 (5,1)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych. **żadne z raportowanych poważnych działań niepożądanych nie wystąpiło u pacjentów z CAPS.

Analizy przeprowadzone przez Autorów badania wykazały, że działania niepożądane towarzyszące terapii anakinrą u pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) oraz poza zarejestrowanymi wskazaniami występowały częściej u pacjentów pediatrycznych niż u dorosłych, głównie z powodu częściej raportowanych w tej grupie działań niepożądanych związanych z reakcją w miejscu wkłucia. Zastosowanie anakinry w leczeniu CAPS wiązało się z wyższym niż w terapii innych schorzeń ryzykiem wystąpienia przyrostu masy ciała [34].

7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY (KINERET®) STOSOWANEJ 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

Podczas terapii anakinrą najczęściej raportowane są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, z których 95% ma charakter łagodny do umiarkowanego i bardzo rzadko powoduje przerwanie leczenia. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Podczas leczenia anakinrą bardzo często raportowano również bóle głowy. W trakcie leczenia może wystąpić neutropenia i ciężkie infekcje. Neutropenia występuje u około 2,5% leczonych pacjentów, w większości przypadków ma charakter łagodny i odwracalny nawet podczas długotrwałego stosowania leku. Nie obserwowano ciężkich zakażeń związanych z neutropenią, jednak ciężkie zakażenia podczas

leczenia anakinrą mogą wystąpić i w populacji pacjentów z CAPS obejmowały one zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit. Zdecydowana większość pacjentów kontynuowała leczenie anakinrą podczas infekcji [249], [251].

Podsumowując, **zastosowanie anakinry (produkt leczniczy Kineret®) charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w analizowanej terapii.**

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 opracowania (badania) wtórne dotyczących m.in. zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny. Odnaleziono:

- 1. meta-analizę (opisaną w postaci abstraktu) [257],
- 1. przegląd systematyczny opisany w publikacji pełnotekstowej i abstrakcie [258], [259].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniu (badaniu) wtórnym opisanym w referencji [258], które dotyczyły zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (w abstrakcie konferencyjnym [257] nie podano referencji dla odnalezionych badań).

Wyniki meta-analizy przeprowadzonej z uwzględnieniem 3 prospektywnych badań klinicznych, w których anakinra stosowana była w długoterminowym (powyżej 6 miesięcy) okresie leczenia pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny, wykazała ustąpienie większości objawów klinicznych choroby (wysypka, ból głowy, ból stawów, gorączka) w wyniku zastosowanej terapii. U pacjentów obserwowano również znaczący spadek poziomu białek ostrej fazy: surowiczego amyloidu A oraz białka C-reaktywnego [257]. Dane pochodzące z ang. *Eurofever Registry* (bazy dotyczącej pacjentów z chorobami autozapalnymi) wykazały całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie

anakinrą u 64% pacjentów z CAPS, u pozostałych 34% chorych raportowano częściową odpowiedź na leczenie. Dodatkowo, wyniki przeglądu literatury medycznej wskazują na całkowitą remisję objawów CAPS u 79% chorych leczonych anakinrą oraz na poprawę słuchu u niektórych młodych pacjentów leczonych anakinrą. Autorzy opracowania wtórnego wskazują też na występującą u niektórych pacjentów konieczność dostosowania dawki leku do osiągnięcia całkowitej remisji oraz brak całkowitej kontroli objawów związanych z ośrodkowym układem nerwowym oraz poprawy w zakresie dysplazji kości podczas terapii anakinrą. Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny, najczęściej występują reakcje w miejscu wkłucia [258].

Podsumowując, **zastosowanie anakinry prowadzi do remisji objawów klinicznych i spadku poziomu reaktantów ostrej fazy oraz może poprawiać słuch u niektórych pacjentów, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa.**

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w porównaniu do wybranych komparatorów: kanakinumabu, najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz placebo 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).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w ramach projektu programu lekowego NFZ.

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-skórno-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-skórno-stawowego (CINCA/NOMID) jest najcięższy [365].

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) [366], [367]. 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 [365], [367].

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 [368]. 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 [369]. Brak jest danych dotyczących epidemiologii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) w Polsce. Rozpoznawalność tych zespołów jest bardzo niska, choć powoli rośnie. Zgodnie z opinią eksperta, w Polsce z prawidłowym rozpoznaniem CAPS jest obecnie nie więcej niż 10-20 chorych, jednak liczba ta jest niedoszacowana ze względu na niską rozpoznawalność choroby. Największa liczba pacjentów z chorobami autozapalnymi, w tym CAPS jest obecnie pod opieką Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie [370].

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), będącej przyczyną występowania odpowiedzi zapalnej u chorych z CAPS [360], [365], [371].

Autorzy światowych wytycznych praktyki klinicznej jako jedyne skuteczne formy terapii pacjentów z CAPS rekomendują stosowanie inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept) [372], [373]. 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) [249]. 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 [353].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań o wysokiej wiarygodności pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) z wybranymi komparatorami: kanakinumabem, najlepszą dostępną opieką wspomagającą – ang. *Best Supportive Care; BSC* lub placebo, w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również randomizowanych badań klinicznych w których oceniano by efektywność kliniczną anakinry w analizowanym wskazaniu. Odszukano 4 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji [1]-[4], [5], [6], [7]-[11], jednak wiarygodność wyników powyższego porównania oceniono jako średnią lub niską, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny istotności statystycznej pomiędzy grupami, metodykę badań oraz niewielką liczbę analizowanych punktów końcowych i małe liczebności populacji uwzględnionych w badaniach. W związku z powyższym, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej wszystkich odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących anakinry i kanakinumabu, a następnie zestawienie wyników (bez ilościowych wskaźników różnic) skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry i kanakinumabu w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). Zidentyfikowano 13 badań o średniej wiarygodności (badania kohortowe z grupą kontrolną oraz opisy serii przypadków) [12]-[14], [15]-[25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34]-[38], [39], [40], w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®), 1. randomizowane badanie kliniczne [41]-[49], w którym porównywano kanakinumab z placebo oraz 6 badań o średniej wiarygodności (badania kohortowe z grupą kontrolną oraz opisy serii przypadków) [50]-[63], [64]-[66], [67]-[70], [71], [72]-[75], [76]-[78], w których oceniano efektywność kliniczną kanakinumabu, w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). W zidentyfikowanych badaniach anakinra była stosowana w szerokiej populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny - chorzy ze wszystkimi fenotypami CAPS w różnych grupach wiekowych (pacjenci dorośli, pediatryczni oraz niemowlęta). Uwzględniając różnice we włączonej do badań populacji (fenotyp pacjentów z zespołem CINCA/NOMID, MWS i FCAS), stopień nasilenia objawów oraz przede wszystkim różnice w zakresie analizowanych punktów końcowych i sposób raportowania wyników (jako odsetek pacjentów, różnica względem wartości początkowej, wartość mediany, wartość średniej, wyniki podane jedynie w formie graficznej lub opisowej - wynik raportowany jako poprawa lub jej brak), zdecydowano o braku możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników powyższych badań dotyczących anakinry uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej. Podobnie,

heterogeniczność badań dotyczących zastosowania kanakinumabu (dotycząca głównie definicji punktów końcowych i sposobu raportowania wyników) nie pozwoliła na meta-analizę wyników poszczególnych prób klinicznych.

Do analizy włączono również 120 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry: 1 badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane jedynie w postaci abstraktu [119], 36 opisów serii przypadków poniżej 5 pacjentów: [79]-[94], [120]-[138], [163]-[164], [170]-[175]; 83 opisy pojedynczych przypadków: [95]-[118], [139]-[162], [165]-[169], [176]-[211]; 11 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania kanakinumabu (badania obserwacyjne i opisowe przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych): badania opisowe: [212]-[242], badanie obserwacyjne [243], 8 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [249], [250], [251], [252], [253], [254], [255], [256] oraz 2 opracowania (badania) wtórne – [257], [258]-[259].

Do niniejszej analizy klinicznej włączono 1. randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania kanakinumabu względem placebo [41]-[49], będące badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych), podwójnie zamaskowanym, według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *Superiority*. W skali GRADE metodologia badania randomizowanego została oceniona wysoko; w skali *Jadad* badanie uzyskało 3 punkty na 5 możliwych (ze względu na brak podania opisu maskowania i randomizacji). Pozostałe badania włączone do niniejszej analizy klinicznej były badaniami kohortowymi/obserwacyjnymi lub badaniami opisowymi stanowiącymi opisy serii przypadków. W skali GRADE metodologia powyższych badań oraz wyniki w nich uzyskane oceniano średnio ze względu na stosunkowo niewielkie grupy analizowanych pacjentów, brak grupy kontrolnej (chorych najczęściej porównywano przed i po zastosowaniu leczenia anakinrą lub kanakinumabem) oraz przedstawienie w niektórych badaniach wyników jedynie w postaci graficznej lub opisowej, bez wartości liczbowych co utrudnia interpretację danych. Badania kohortowe z grupą kontrolną w skali NOS oceniono średnio (ze względu na niskie liczebności włączonych pacjentów oraz charakter grup kontrolnych – zdrowi ochotnicy [28], ci sami pacjenci analizowani w ramach obydwu grup podczas leczenia różnymi inhibitorami IL-1 [1]), pozostałe badania bez grupy kontrolnej nie były oceniane w skali NOS. Wiarygodność opisów pojedynczych przypadków oraz badań opisanych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych oceniono jako niską.

Populacja pacjentów w stanie klinicznym zgodnie z ChPL Kineret® [249] obejmuje dorosłych, 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), co zgodne jest z populacją włączoną do badań dotyczących zastosowania anakinry,

uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej. W badaniach tych oceniano chorych ze wszystkimi trzema zespołami definiowanymi jako CAPS: noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*), zespołem Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) oraz zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*). Odszukano badania, które pozwoliły na przeprowadzenie oceny efektywności anakinry w każdym z powyższych fenotypów osobno oraz takie w których zbiorczo analizowano chorych z różnymi rodzajami zespołów definiowanych jako CAPS. Należy podkreślić, że pacjenci włączeni do badań charakteryzowali się różnym stopniem nasilenia objawów, jednak w większości badań choroba miała ciężki przebieg i często związana była z uszkodzeniami wielonarządowymi oraz zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Wiek pacjentów włączonych do większości badań wynosił od 3 lat (górną granicą wieku była różna – 40-70 lat), w badaniu o akronimie 03-AR-0298 analizowano również populację dzieci poniżej 3. roku życia (włączono niemowlęta w wieku 7 miesięcy). Efektywność kliniczną anakinry w grupie niemowląt i małych dzieci raportowali również Autorzy licznych opisów przypadków włączonych do analizy klinicznej. Oznacza to, iż reprezentatywność populacji w której przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej anakinry należy ocenić wysoko co pozwala na odniesienie wyników uzyskanych w niniejszej analizie na szerszą grupę chorych. **Analizowana w badaniach populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania anakinry w terapii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny.**

Reprezentatywność populacji, w której przeprowadzono bezpośrednie porównanie skuteczności stosowania anakinry i kanakinumabu oceniono średnio. Obejmowała ona głównie chorych z zespołem Muckle-Wellsa oraz niewielką liczbę pacjentów z zespołem CINCA/NOMID, analizowani pacjenci byli w wieku co najmniej 3 lat (w badaniu Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11], w którym oceniano pacjentów pediatrycznych nie podano ich wieku w momencie rozpoczęcia leczenia), co oznacza, że nie badano wpływu powyższych leków na najmłodszych chorych. Dodatkowo, można podejrzewać, że w 3 z 4 badań włączonych do porównania skuteczności anakinry i kanakinumabu opisano wyniki pochodzące od tych samych pacjentów.

Populacja analizowana w ramach badań dotyczących zastosowania kanakinumabu obejmowała dużą liczbę chorych (do jednego z badań włączono 166 chorych), którzy reprezentowali wszystkie fenotypy CAPS, a wiek chorych obejmował pacjentów od 2. roku życia, co zgodne jest ze wskazaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ilaris® [353]. W związku z tym, reprezentatywność populacji w której przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej kanakinumabu oceniono wysoko, pomimo tego, że nie obejmowała ona dzieci i niemowląt w wieku od 8 miesięcy do 2 lat.

Zastosowane w badaniach włączonych do niniejszego opracowania dawki anakinry są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® [249]. Zalecana dawka początkowa w przypadku wszystkich podtypów CAPS to 1-2 mg/kg masy ciała/dobę we wstrzyknięciu podskórnym, która może być zwiększona do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała/dobę. Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg [249]. W nielicznych badaniach wobec pojedynczych pacjentów stosowano wyższą niż zalecana dawkę leku anakinra: Neven i wsp. 2010 (10 mg/kg masy ciała/dobę u 4-miesięcznego niemowlęcia) [26], Paccaud i wsp. 2014 [170] (20 mg/kg masy ciała/dobę u 2-miesięcznego niemowlęcia), Broderick i wsp. 2013 [209] (lek w dawce do 11 mg/kg masy ciała /dobę u dziecka); w pojedynczych badaniach dawkę leku u dorosłych zmniejszano lub stosowano lek co 2. dzień w przypadku dobrej kontroli objawów. Podsumowując, **reprezentatywność interwencji była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki leku oraz możliwość jej dostosowania do potrzeb pacjentów.** Podstawowy schemat dawkowania w badaniach dotyczących zastosowania kanakinumabu był zgodny z zalecanym w ChPL Ilaris® [353] i obejmował podanie leku w dawce 2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, co 8 tygodni; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie u pacjentów zwiększano dawkę do 600 mg lub 8 mg/kg masy ciała (u pacjentów ≤40 kg). Odstępstwa od powyższego schematu niezalecane w ChPL Ilaris® [353] obejmowały: zwiększenie częstości podań, zastosowanie dawki wyższej od rekomendowanej (powyżej 8 mg/kg) lub dożylnie podanie dodatkowej dawki kanakinumabu (5 lub 10 mg/kg) u chorych, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie w 7-8 dni po podaniu podskórnym. Ponieważ powyższe odstępstwa od zalecanego schematu terapii kanakinumabem dotyczyły nielicznych pacjentów, uznano że reprezentatywność technologii alternatywnej (komparatora) w analizowanych badaniach jest wysoka.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce, do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w ocenie anakinry i kanakinumabu w terapii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano zastępcze punkty końcowe - surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in. odpowiedź na leczenie, odpowiedź kliniczną i laboratoryjną w ramach której przeprowadzano ocenę nasilenia objawów choroby dokonywaną przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. *Daily Diary*), ocenę aktywności choroby w skali DAS (ang. *Disease Activity Score*; wskaźnik aktywności choroby), ocenę poziomu 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), ocenę stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (m. in. na podstawie liczby białych krwinek), ocenę stanu zdrowia w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), ocenę jakości życia za pomocą dermatologicznego wskaźnika jakości życia, ang. *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), ocenę jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców (ang. *50-Item version of the Child Health Questionnaire*; CHQPF50), ogólną ocenę zdrowia pacjenta dokonywaną przez lekarza i rodziców, z użyciem wizualnej skali analogowej, ocenę nasilenia bólu z użyciem wizualnej skali analogowej, audiologiczne badanie słuchu i ocenę wzroku, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Okres leczenia i obserwacji w analizowanych badaniach wynosił do 5 lat.

Porównanie efektywności obydwu leków z grupy inhibitorów IL-1 w terapii pacjentów z CAPS (głównie z zespołem Muckle-Wellsa) pokazało, że obydwa leki charakteryzują się wysoką skutecznością mierzoną ustąpieniem objawów klinicznych i normalizacją poziomu reaktantów ostrej fazy, zarówno w krótkim jak i długim okresie obserwacji [1], [7]. Nie udało się przeprowadzić porównania dla oceny istotności statystycznej wyników uzyskanych przez pacjentów w porównywanych grupach, ze względu na początkowe różnice w nasileniu choroby. Heterogeniczność grup wynikała m. in. z faktu, że pacjenci mieli możliwość zmiany schematu leczenia w trakcie trwania badania [1]. Opierając się jednak na powyższych wynikach skuteczność obydwu leków można uznać za porównywalną. Analizy przeprowadzone przez Autorów badań pierwotnych nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi inhibitorami IL-1 w zakresie oceny słuchu [3], [4]. Obydwa leki podawane są w postaci wstrzyknięć podskórnych, w celu prawidłowej kontroli choroby anakinra stosowana jest codziennie, natomiast kanakinumab 1 raz na 8 tygodni (co wynika z odmiennego profilu farmakokinetycznego obydwu preparatów). Stosowanie leku 1 raz na 2 miesiące jest wygodniejsze dla pacjentów, jednak z punktu widzenia klinicznego codzienne podawanie anakinry w łatwy sposób umożliwia dostosowanie dawki leku, często konieczne szczególnie w przypadku pacjentów z CAPS o ciężkim nasileniu (MWS i CINCA/NOMID) oraz w populacji pediatrycznej. Dodatkowo, w przebiegu ciężkich infekcji również może wystąpić konieczność czasowego przerwania terapii, która nie jest możliwa jeśli lek podawany jest w dużych odstępach czasu [350].

Należy podkreślić, że wyniki porównania skuteczności anakinry i kanakinumabu cechuje średnia wiarygodność ze względu na brak oceny statystycznej różnic pomiędzy grupami, niewielką liczbę analizowanych pacjentów, brak oceny długoterminowych efektów terapii (np. w odniesieniu do uszkodzeń narządowych towarzyszących fenotypom CAPS o poważniejszym nasileniu) oraz samą metodykę badań (brak randomizacji, maskowania, historyczna grupa kontrolna w badaniu [7] czy

możliwość zmiany schematu leczenia w trakcie terapii [1]). W związku z powyższym zdecydowano o konieczności przeanalizowania efektywności klinicznej i praktycznej wszystkich zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu medycznych baz danych badań dla anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji.

Jednym z głównych badań, w którym oceniano efektywność kliniczną stosowania anakinry w analizowanej populacji było badanie o akronimie 03-AR-0298 przeprowadzone w grupie chorych z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; CINCA/NOMID). Opisano wstępne wyniki 18 chorych leczonych przez 6 miesięcy (Goldbach-Mansky i wsp. 2006) [1]-[14] oraz wyniki pochodzące z długiego okresu leczenia anakinrą dla 43 pacjentów - badanie Sibley i wsp. 2012 [15]-[16]. Wykazano natychmiastową odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie anakinrą w odniesieniu do ogólnych objawów klinicznych choroby jak np. wysypka, gorączka, ból stawów oraz istotny statystycznie spadek poziomu reaktantów ostrej fazy (wskaźnika opadania erytrocytów, surowiczego amyloidu A i białka C-reaktywnego) oraz normalizację parametrów hematologicznych (m. in. liczby białych krwinek). Obserwowana odpowiedź utrzymywała się podczas całego okresu leczenia (do 5 lat) [1]-[14], [15]-[16]. Pacjenci raportowali również poprawę jakości życia i ustąpienie bólu głowy oraz zmęczenia, wykazano ustąpienia stanu zapalnego oka u chorych, manifestującego się zapaleniem spojówek i tarczą zastoinową. Postępująca utrata słuchu występująca w przebiegu CINCA/NOMID została zahamowana, dodatkowo u części chorych wykazano poprawę w zakresie tego punktu końcowego. Obserwowano postępujące zmniejszenie liczby stawów zajętych przez chorobę i stopniowe zwiększenie gęstości mineralnej kości. U pacjentów raportowano również poprawę w zakresie ustąpienia stanu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (zmniejszyła się leukocytoza oraz ilość białka w płynie mózgowo-rdzeniowym), wykazano też spadek ciśnienia wewnątrzczaszkowego [1]-[14], [15]-[16]. Nie obserwowano wpływu obecności mutacji w genie *CIAS1* na odpowiedź na zastosowane leczenie, jak również dawkę anakinry [15]. Jedynym punktem końcowym, na który zastosowanie anakinry nie miało wpływu były zmiany kostne, które uległy dalszemu pogorszeniu pomimo terapii, jednak nie wykazano nowych zmian patologicznych w kościach podczas leczenia anakinrą [15].

Efekty zastosowanej terapii anakinrą obserwowane są już w pierwszych dniach leczenia, większość pacjentów raportuje poprawę stanu klinicznego w ciągu pierwszych 24 godzin od podania leku. Zaprzestanie terapii w badaniu o akronimie 03-AR-0298 prowadziło do nawrotu objawów w ciągu kilku dni. Z powodu nasilenia objawów choroby w czasie fazy odstawienia leku, odstąpiono od planowanego przerywania terapii u kolejnych chorych włączanych do badania [1]-[14]. Dane pochodzące z niewielkiej grupy nieleczonych pacjentów z zespołami CINCA/NOMID oraz MWS obserwowanej prospektywnie, wykazały znaczące pogorszenie jakości życia, trwałe występowanie objawów choroby,

zajęcie układu nerwowego i postępującą utratę słuchu i wzroku u części chorych, jak również przewlekłe podniesienie poziomu białka C-reaktywnego, wskaźnika opadania erytrocytów i surowiczego amyloidu A u chorych [30].

Skuteczność anakinry wykazano również w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011, w którym 12 chorych z zespołem Muckle-Wellsa leczonych było anakinrą przez okres dla którego mediana wynosiła 11 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy) [27]. Pacjenci raportowali ustąpienie objawów skórnych, ogólnoustrojowych, mięśniowo-szkieletowych, istotnie statystycznie zmniejszyła się również liczba chorych raportująca objawy oczne, w tym zapalenie spojówek, nastąpiło znaczące obniżenie poziomu reaktantów ostrej fazy [27]. Efektywność kliniczna anakinry została też potwierdzona w populacji pacjentów z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), u których stosowanie anakinry prowadziło do braku występowania objawów choroby po ekspozycji na zimno [28], [29].

Wyniki włączonych do niniejszej analizy klinicznej badań wskazują również na poprawę funkcji nerek u chorych z amyloidozą w wyniku stosowania anakinry [33]. W badaniu Chang i wsp. 2014 wykazano natomiast bezpieczeństwo stosowania anakinry podczas ciąży. Zastosowana podczas ciąży terapia anakinrą była skuteczna w łagodzeniu objawów klinicznych u pacjentek, zmniejszała ryzyko poronienia i nie prowadziła do występowania zaburzeń rozwojowych u narodzonych dzieci (zaobserwowano tylko zgon jednego płodu bliźniaczego z powodu agnezji nerek) [40].

Wyniki uzyskane w badaniach o niskiej wiarygodności będących opisami serii przypadków potwierdzają wysoką skuteczność anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Zastosowanie leku prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych choroby (wysypki, gorączki, bólu stawów, zapalenia spojówek) oraz normalizacji parametrów laboratoryjnych i serologicznych. Przerwanie leczenia wiązało się z szybkim nawrotem choroby, ustępującym po wznowieniu terapii anakinrą [79]-[87].

Wyniki uzyskane w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej charakteryzuje zgodność w odniesieniu do skuteczności analizowanego leku, zarówno w krótkim jak i długim okresie leczenia i obserwacji oraz zgodność w odniesieniu do efektywności anakinry w szerokiej populacji chorych zarówno dorosłych jak i pediatrycznych (z uwzględnieniem niemowląt) oraz wśród chorych z różnymi zespołami CAPS manifestującymi się odmiennym stopniem nasilenia objawów.

Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny. W badaniu o akronimie 03-AR-0298 nie wystąpiła konieczność przerwania leczenia anakinrą z powodu działań niepożądanych. Żaden z pacjentów nie zaprzestał terapii anakinrą nawet podczas infekcji. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych towarzyszących terapii anakinrą należą reakcje w miejscu wkłucia, zazwyczaj mające

łagodny charakter i ustępujące wraz z czasem trwania leczenia, głównie po 1. miesiącu. Stopień nasilenia 86% raportowanych działań niepożądanych określony został jako łagodny, częstość ich występowania była największa podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia [16]. Nie raportowano też wpływu takich czynników jak: dawka leku (1-3,5 mg/kg masy ciała/na dobę vs $\geq 3,5$ mg/kg masy ciała/na dobę, płeć lub mutacja w genie *CIAS*) na częstość występowania działań niepożądanych [16]. Wykazano, że u pacjentów z chorobami autozapalnymi wymagających podniesienia dawki anakinry powyżej 100 mg na dobę w celu prawidłowej kontroli objawów choroby, zastosowane leczenie anakinrą było bezpieczne (nawet do 600 mg na dobę). Potwierdzają to wyniki badań włączonych do analizy klinicznej gdzie w populacji pediatrycznej wykazano bezpieczeństwo stosowania leku w maksymalnej dawce 8 mg/kg masy ciała/dobę [27], a nawet w wyższych niż zalecane (w badaniu Neven i wsp. 2010 jeden z pacjentów w wieku 4 miesięcy przyjmował lek w dawce 10 mg/kg masy ciała/dobę [26], w badaniu Broderick i wsp. 2013 [209] lek podawano dziecku w dawce do 11 mg/kg masy ciała/dobę).

Profil bezpieczeństwa anakinry był zgodny w analizowanych badaniach, obejmujących pacjentów z różnymi rodzajami CAPS i w różnych grupach wiekowych. Wykazano również bardzo dobre stosowanie się pacjentów do wymogów terapii oraz brak jej dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych [1]-[14], [15]-[16], [30]. W jednym z badań 100% chorych odpowiedziało, że zastosowanie anakinry było całkowicie skuteczne i bezpieczne oraz wyraziło chęć kontynuowania leczenia anakinrą po zakończeniu badania [29].

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że podczas terapii anakinrą najczęściej raportowane są reakcje w miejscu wstrzyknięcia o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia, które występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. W trakcie leczenia może również wystąpić neutropenia (o łagodnym nasileniu i odwracalna nawet podczas długotrwałego stosowania leku) oraz ciężkie infekcje, które w populacji pacjentów z CAPS obejmowały zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit. Zdecydowana większość pacjentów kontynuowała leczenia anakinrą podczas infekcji [249], [251].

Należy podkreślić, że po wprowadzeniu anakinry do obrotu nie obserwowano występowania nowych działań niepożądanych, niewykazanych wcześniej w badaniach. Raportowane działania niepożądane w populacji chorych z CAPS nie różniły się również od profilu bezpieczeństwa terapii w innych populacjach pacjentów [249].

Blokada aktywności IL-1 bardzo nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, brak dowodów na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia nowotworu [360]. Co więcej, blokada aktywności IL-1 może mieć charakter protekcyjny, przeciwdziałając rozwinięciu się pewnych typów nowotworów [361]. Wyniki uzyskane w badaniach o niskiej wiarygodności potwierdzają wysoką skuteczność anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). Zastosowanie leku prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych choroby (wysypki, gorączki, bólu stawów, zapalenia spojówek) oraz normalizacji parametrów laboratoryjnych (poziom białka C-reaktywnego, wskaźnika opadania erytrocytów, poziomu surowiczego amyloidu A) i serologicznych (poziom hemoglobiny, białych krwinek i płytek krwi) oraz poprawy jakości życia, zarówno u pacjentów z zespołem FCAS, MWS jak i CINCA/NOMID. Poprawa słuchu u pacjentów z jego osłabieniem przed rozpoczęciem leczenia obserwowana jest głównie u młodszych chorych (dzieci) z zespołem CINCA/NOMID i MWS [114], [115] oraz czasem u dorosłych pacjentów z łagodniej przebiegającym zespołem MWS [100], [111]. Autorzy licznych badań podkreślają konieczność wczesnego wprowadzenia leczenia pacjentów z CAPS, które przynosi bardzo dobre efekty kliniczne w populacji najmłodszych pacjentów, zapobiegając występowaniu uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu tej ciężkiej choroby (szczególnie w przebiegu zespołu CINCA/NOMID). Wczesne rozpoczęcie leczenia anakinrą może przyczynić się np. do uniknięcia deformacji kości wywołanych chorobą [179]. U poszczególnych pacjentów może istnieć konieczność dostosowania dawki leku w celu ustąpienia objawów, szczególnie w populacji pediatrycznej, w której często wyższe dawki leku są wymagane do osiągnięcia prawidłowej kontroli choroby [195], ze względu na przyspieszony metabolizm leków w tej grupie chorych [354]. Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny w szerokim zakresie stosowanych dawek, wykazano dobrą tolerancję leku nawet w bardzo wysokiej dawce (20 mg/kg/dobę u 2-miesięcznego dziecka) [170]. Lek jest bezpieczny u kobiet w ciąży [134], [135], jednak autorzy wskazują 2 przypadki agnezji nerek u dzieci pacjentek z chorobami autozapalnymi leczonymi anakinrą co wymaga dalszych obserwacji [40], [175]. W analizowanych badaniach potwierdzono też brak wpływu anakinry na zmiany kostne w przebiegu CAPS (nie obserwowano zahamowania zwapnień kości udowej u dziecka w ciągu 6 lat obserwacji) [203].

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej kanakinumabu w leczeniu pacjentów z CAPS opierają się w pierwszej kolejności na wynikach badania randomizowanego, w którym lek porównywany był z placebo. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 100% pacjentów poddanych terapii kanakinumabem, podczas gdy u 81% chorych z grupy placebo nastąpił nawrót choroby w trakcie 24 tygodni. Zastosowanie kanakinumabu prowadziło do istotnej statystycznie poprawy w zakresie zarówno objawów klinicznych choroby (w tym redukcji wysypki) jak i poziomu reaktantów ostrej fazy, w porównaniu z placebo. Jakość życia pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem była zbliżona do przeciętnej jakości życia raportowanej w populacji zdrowych osób [42], [45]. Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, jedynym działaniem niepożądanym występującym istotnie statystycznie

($p < 0,05$) częściej w grupie leczonej kanakinumabem w porównaniu z placebo było podejrzenie infekcji, dodatkowo w badaniu raportowano 2 ciężkie działania niepożądane. W badaniach opisowych skuteczność leczenia kanakinumabem była nieco niższa w niż w badaniu randomizowanym – w badaniach do których zrekrutowano duże liczebności pacjentów ($N=166$ i $N=68$) odpowiednio 78% [50]-[63] i 72% [67]-[70]. Odsetek pacjentów raportujących odpowiedź na leczenie w grupie chorych z zespołem o poważnym nasileniu objawów (CINCA/NOMID) wynosił w zależności od badania od 14% (zespół MWS/CINCA/NOMID) [67] poprzez 67% [72] do 92% [76], wskazując na wysoką heterogeniczność analizowanych badań związaną zarówno z definiowaniem punktów końcowych jak i początkową charakterystyką analizowanych pacjentów. W jednym z badań całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano tylko u 53% pacjentów leczonych standardową dawką kanakinumabu, w większości pozostałych prób konieczne było indywidualne dostosowanie dawki kanakinumabu w celu osiągnięcia maksymalnych efektów terapii [67]. Ponieważ dostosowanie dawki leku było częściej wymagane u pacjentów pediatrycznych oraz przede wszystkim u pacjentów z poważnym fenotypem CAPS, niższa efektywność praktyczna (w ramach praktyki klinicznej) kanakinumabu wynikać może z braku właściwego dawkowania u części pacjentów. W powyższych badaniach przedstawiono ograniczone dane dotyczące wpływu zastosowanej terapii na powikłania narządowe w przebiegu CAPS. Leczenie kanakinumabem prowadziło do normalizacji lub stabilizacji w zakresie zaburzeń słuchu obserwowanych na początku badania, podczas terapii nie obserwowano pogorszenia zaburzeń ocznych u pacjentów z CAPS, raportowano też stabilizację funkcji nerek u pacjentów z amyloidozą AA [50]. Dane dotyczące remisji stanu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w wyniku stosowania kanakinumabu były niejednoznaczne – raportowano ją tylko u części japońskich pacjentów [76]. Należy również podkreślić, że brak jest wyników badań dotyczących długoterminowego stosowania kanakinumabu (włączone badania dotyczyły okresu około 2 lat), co w przypadku konieczności podawania leku przez całe życie może być niewystarczającym okresem obserwacji. Wyniki trwających obecnie badań (między innymi badania β -Confident Registry [212]-[226] do którego zrekrutowano już 288 pacjentów z CAPS) dostarczą dalszych ważnych danych dotyczących efektywności stosowania kanakinumabu w długim okresie obserwacji). Profil bezpieczeństwa kanakinumabu był akceptowalny, głównymi raportowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje o łagodnym do umiarkowanego nasileniu, raportowano jednak również nieliczne przypadki ciężkich działań niepożądanych, u niektórych chorych występowały również zawroty głowy. Nie wykazano różnic w profilu bezpieczeństwa kanakinumabu stosowanego w standardowej dawce 150 mg oraz w wyższych dawkach (600 mg u pacjentów >40 kg masy ciała i 8 mg/kg u pacjentów ≤ 40 kg masy ciała). Działania niepożądane występujące w miejscu podania zdarzały się rzadko [50], [64], [72], [76], [67], [71].

Zestawienie wyników badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej pozwala wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji. Zastosowanie anakinry wiązało się z występowaniem reakcji w miejscu wkłucia u większego odsetka pacjentów w porównaniu z kanakinumabem oraz mniejszego ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że powyższe wnioskowanie dotyczące profilu bezpieczeństwa anakinry i kanakinumabu oparte jest na niewielkiej liczbie danych i jego wiarygodność jest niska.

W ramach opracowań wtórnych odnaleziono meta-analizę przeprowadzoną z uwzględnieniem 3 prospektywnych badań klinicznych w których anakinra stosowana była w długoterminowym (powyżej 6 miesięcy) okresie leczenia pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny, opisaną w postaci abstraktu [257]. Jej wyniki potwierdziły ustępowanie większości objawów klinicznych choroby i znaczący spadek poziomu białek ostrej fazy w wyniku terapii anakinrą [257]. Odszukane przez Autorów opracowania wtórnego dane pochodzące z ang. *Eurofever Registry* (bazy dotyczącej pacjentów z chorobami autozapalnymi) wskazują na całkowitą odpowiedź na leczenie anakinrą u 64% pacjentów z CAPS, podczas gdy u pozostałych 34% chorych raportowano częściową odpowiedź. W przypadku kanakinumabu całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie raportowano u odpowiednio 75% i 25% chorych. Przegląd literatury medycznej wykazał całkowitą remisję objawów CAPS u 79% chorych leczonych anakinrą, raportowano też poprawę słuchu u niektórych młodych pacjentów leczonych anakinrą. Wśród negatywnych aspektów stosowania anakinry Autorzy opracowania wtórnego wskazują konieczność dostosowania dawki leku do osiągnięcia całkowitej remisji oraz brak całkowitej kontroli objawów związanych z ośrodkowym układem nerwowym i poprawy w zakresie dysplazji kości. Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wkłucia [258].

Należy podkreślić, że pomimo braku odnalezienia badań o najwyższej wiarygodności (badania RCT) dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu, dowody na efektywność kliniczną anakinry w leczeniu pacjentów z CAPS są niezaprzeczone. Lek oceniano we wszystkich fenotypach klasyfikowanych jako CAPS (CINCA/NOMID, MWS i FCAS) i we wszystkich grupach wiekowych, gdzie wykazywał bardzo wysoką skuteczność, wyrażającą się m. in. szybkim ustąpieniem większości objawów klinicznych. Ponadto powyższe wyniki są dowodem na efektywność praktyczną anakinry, pochodzą bowiem nie z zaplanowanych badań klinicznych z grupą kontrolną i założonymi punktami końcowymi, tylko z obserwacji pacjentów leczonych w ramach praktyki klinicznej (takich dowodów dostarczają przede wszystkim opisy przypadków czy serii przypadków).

Dodatkowo, brak randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego w którym oceniano by zastosowanie anakinry w analizowanym wskazaniu ma też aspekt etyczny. CAPS należą do chorób

o ciężkim i postępującym przebiegu, wobec których do czasu wprowadzenia inhibitorów IL-1 nie było skutecznej terapii. Uwzględniając udowodnioną efektywność terapii anakinrą w badaniach obserwacyjnych i opisowych, trudno jest zrekrutować grupę pacjentów, którzy nie byłoby leczeni, a tym samym byłoby narażeni na znaczące pogorszenie stanu zdrowia i wystąpienie nieodwracalnych uszkodzeń wielonarządowych szczególnie w przebiegu tak ciężkiego schorzenia jakim jest CINCA/NOMID. Co więcej chorzy wymagający terapii to w dużej mierze pacjenci pediatryczni, w tym niemowlęta, co jeszcze bardziej utrudnia podjęcie decyzji o braku prawidłowego leczenia wobec nich, w sytuacji gdy jest ono dostępne, skuteczne i bezpieczne.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej był brak zidentyfikowania badań o najwyższym poziomie wiarygodności - randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących zastosowania anakinry, jak również brak badań o wysokiej wiarygodności pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie anakinry z wybranymi komparatorami: kanakinumabem, najlepszą dostępną opieką wspomagającą – ang. *Best Supportive Care*; BSC oraz placebo. Dodatkowo, liczebności chorych analizowanych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry były niewielkie, co jest jednak uzasadnione z uwagi na fakt, że okresowe zespoły zależne od kriopiryny należą do schorzeń ultraradkich. Można też podejrzewać, że niektórzy pacjenci, a tym samym ich wyniki kliniczne zostały opisane w różnych badaniach, np. pacjenci leczeni anakinrą w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1] stanowili populację chorych włączonych do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]. Do ograniczeń analizy klinicznej należy też brak możliwości przeprowadzenia oceny istotności statystycznej pomiędzy anakinrą i kanakinumabem oraz meta-analizy wyników badań o średniej wiarygodności, głównie z uwagi na fakt, że wyniki w poszczególnych badaniach były oceniane i zostały przedstawione w bardzo różnorodny sposób (odsetek pacjentów, różnica względem wartości początkowej, wartość mediany, wartość średniej, wyniki podane jedynie w formie graficznej lub opisowej - wynik raportowany jako poprawa lub jej brak) uniemożliwiający ich agregację.

Uwzględniając fakt, że anakinra jest najdłużej stosowanym w ogólnoswiatowej terapii inhibitorem IL-1 (została zarejestrowana do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów - RZS) w 2001 roku, o potwierdzonej w licznych badaniach skuteczności we wszystkich rodzajach CAPS (zespoły: CINCA/NOMID, MWS, FCAS) w szerokiej populacji chorych, dodatkowo cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, należy się spodziewać, że będzie lekiem z wyboru wobec licznej grupy chorych z CAPS. Należy też podkreślić, że anakinra jest jedynym lekiem z grupy inhibitorów IL-1 wskazanym do terapii okresowych zespołów zależnych od kriopiryny u dzieci do 2. roku życia, a więc w populacji, w której istnieje konieczność wdrożenia szybkiego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom CAPS, szczególnie w zespołach o poważnym przebiegu a więc CINCA/NOMID i MWS. W badaniu Chang i wsp. 2014 wykazano, że u dzieci, u których prawidłowa diagnoza CAPS postawiona

jest odpowiednio wcześniej (a więc szczególnie u chorych z ciężkim przebiegiem choroby oraz u dzieci pacjentek z wcześniejszym rozpoznaniem CAPS) leczenie inhibitorami IL-1 wprowadzane jest właśnie przed ukończeniem 2. roku życia (u dzieci z mutacją w genie *CIAS1* analizowanych w tym badaniu terapię rozpoczęto pomiędzy 8-17 miesiącem życia) [40].

Podsumowując, zarówno anakinra jak i kanakinumab charakteryzują się wysoką i porównywalną skutecznością leczenia pacjentów z CAPS przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Uwzględniając fakt, iż wyniki efektywności anakinry oparte są na badaniu przeprowadzonym w grupie pacjentów obejmujących również niemowlęta od 8. miesiąca życia, anakinra jest jedynym skutecznym i bezpiecznym lekiem zarejestrowanym i wskazanym w leczeniu pacjentów z CAPS poniżej 2. roku życia. Należy tu również podkreślić, że jak najwcześniejsze wprowadzenie terapii anty-IL-1 w populacji pacjentów z CAPS, jeszcze przed wystąpieniem uszkodzeń wielonarządowych prowadzi do uzyskania najlepszych efektów klinicznych oraz zapewnia dobry stan zdrowia chorych w przyszłości. Z uwagi na fakt, że okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), szczególnie te o ciężkim przebiegu często występują już po narodzeniu, a diagnoza choroby stawiana jest w pierwszych miesiącach życia, anakinra jest jedynym efektywnym lekiem wskazanym w populacji najbardziej potrzebujących chorych z CAPS (dzieci do 2. roku życia). Szybkie wprowadzenie skutecznej terapii anakinrą jest niezbędne w rzadkiej i charakteryzującej się poważnymi komplikacjami chorobie jaką są okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS).

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia Analizy Klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej oraz komparatorów. Do ograniczeń analizy klinicznej zaliczyć należy:

- brak zidentyfikowania badań o najwyższym poziomie wiarygodności - randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną w których oceniano by efektywność kliniczną anakinry w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny, należy jednak podkreślić, iż analizowane schorzenie jest chorobą ultraradką, a w takim przypadku przeprowadzenie randomizowanego badania stanowi dużą trudność ze względu na niewielką liczbę pacjentów, których można do badania zakwalifikować,

- średnia lub niska wiarygodność badań które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania analizowanej technologii wnioskowanej (anakinry) i komparatora (kanakinumabu) w analizowanej populacji, brak możliwości oceny istotności statystycznej pomiędzy pacjentami leczonymi anakinrą i kanakinumabem,
- brak możliwości bezpośredniego lub pośredniego porównania anakinry z najlepszą dostępną opieką wspomagającą – ang. *Best Supportive Care* lub placebo (odszukane badania zazwyczaj nie posiadały grupy kontrolnej, pacjenci byli oceniani przed i po zastosowaniu leczenia), należy jednak zauważyć, że stworzenie grupy kontrolnej, która byłaby nieleczona lub leczona w niewystarczający sposób w sytuacji gdy skuteczna terapia jest możliwa (preparaty z grupy inhibitorów IL-1), w przebiegu tak poważnej choroby jaką są zespoły CAPS szczególnie wobec pacjentów pediatrycznych stwarza zastrzeżenia natury etycznej,
- brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników odnalezionych badań dla anakinry i kanakinumabu głównie ze względu na przedstawienie wyników w badaniach w różny sposób (odsetek pacjentów, różnica względem wartości początkowej, wartość mediany, wartość średniej, wyniki podane jedynie w formie graficznej lub opisowej - wynik raportowany jako poprawa lub jej brak), co uniemożliwiło ich agregację oraz różną definicję analizowanych punktów końcowych,
- w części badań wyniki zostały przedstawione jedynie w postaci opisowej lub graficznej, bez podania wartości liczbowych, co utrudnia ich interpretację i porównanie z wynikami innych badań,
- głównym punktem końcowym w analizowanych badaniach była ocena nasilenia aktywności choroby przeprowadzana przez pacjentów w ramach codziennego zapisu objawów klinicznych choroby, powyższy parametr oceniany był więc subiektywnie przez chorych, którzy wiedzieli jakiej terapii są poddani (badania nie były maskowane), co mogło wpływać na uzyskane wyniki, należy jednak zauważyć, że ustąpienie objawów klinicznych jest jednym z głównych celów terapii CAPS i z uwagi na konieczność długotrwałego leczenia (przez całe życie) nie może być oceniane przez lekarzy gdyż pacjenci nie muszą być hospitalizowani,
- w wielu badaniach pacjenci równocześnie przyjmowali preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów, leków modyfikujących przebieg choroby oraz innych terapeutyków traktowanych obecnie przez wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie dodatkowe/wspomagające przy zastosowaniu inhibitorów IL-1 [372], które mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki, jednak ponieważ zazwyczaj kontrolę stanowili pacjenci przed rozpoczęciem leczenia przyjmujący te same leki, można założyć, że obserwowany efekt kliniczny był wynikiem stosowania anakinry,
- niewielkie liczebności grup pacjentów analizowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej, co jest związane z faktem, że okresowe zespoły zależne od kriopiryny są chorobą ultraradką,
- duża część populacji włączonej do badań dotyczących anakinry pochodziła z Francji lub Włoch, ponadto uwzględniając początkową charakterystykę pacjentów można podejrzewać, że niektórzy

pacjenci i wyniki ich leczenia uwzględnione zostały w kilku badaniach (np. pacjenci leczeni anakinrą w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 stanowili populację chorych włączanych do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]),

- w badaniach o wysokiej i średniej wiarygodności dotyczących oceny efektywności kanakinumabu nie analizowano populacji poniżej 2 lat, a więc części populacji wnioskowanej (wynika to jednak z faktu, że zgodnie z ChPL Ilaris® [353] kanakinumab nie jest wskazany w grupie dzieci poniżej 2. roku życia),
- reprezentatywność populacji, w której przeprowadzono bezpośrednie porównanie skuteczności stosowania anakinry i kanakinumabu oceniono średnio (obejmowała głównie chorych z zespołem Muckle-Wellsa oraz niewielką liczbę pacjentów z zespołem CINCA/NOMID, analizowani pacjenci byli w wieku co najmniej 3 lat, dodatkowo, można podejrzewać, że w 3 z 4 badań włączonych do porównania skuteczności anakinry i kanakinumabu opisano wyniki pochodzące od tych samych pacjentów),
- w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) uwzględnionym w rozdziale 5.1. dotyczącym porównania anakinry i kanakinumabu nie podano ogólnej liczebności grup poddanych terapii obydwoma lekami oraz sposobu ich dawkowania jak również okresu leczenia i obserwacji; analizowano tylko punkty końcowe z zakresu oceny słuchu [6],
- w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5] uwzględnionym w rozdziale 5.1. dotyczącym porównania anakinry i kanakinumabu nie podano informacji dotyczących okresu leczenia i obserwacji,
- okres leczenia i obserwacji w badaniach dotyczących zastosowania kanakinumabu był stosunkowo krótki (zwykle około 2 lat), co nie pozwala wnioskować o wylwie na uszkodzenia wielonarządowe występujące w przebiegu CAPS (szczególnie u pacjentów z fenotypem MWS/CINCA/NOMID) oraz długotrwały profil bezpieczeństwa terapii,
- niewystraczająca liczba danych dotyczących wpływu analizowanych leków na powikłania narządowe towarzyszące zespołom CAPS o poważniejszym przebiegu we włączonych do analizy klinicznej badaniach,
- w części badań dotyczących zastosowania kanakinumabu dozwolone były odstępstwa od schematu dawkowania rekomendowanego w ChPL Ilaris® [353]: w badaniach: Sibley i wsp. 2015 [72]-[75], Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70], Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11] dozwolona była zmiana częstotliwości podań (zakres od 4 do 10 tygodni), w badaniach: Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[65] pacjenci, którzy nie uzyskali remisji choroby w 7-8 dni od podania leku otrzymywali kanakinumab w dawce 5-10 mg/kg masy ciała dożylnie, u dwóch pacjentów włączonych do badania Russo i wsp. 2014 zastosowano dawkę wyższą od zalecanej – odpowiednio 8,3 i 8,7 mg/kg [71], w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63] dwóch

pacjentów przyjęło dawkę kanakinumabu 10 mg/kg podanego dożylnie, zgodnie z decyzją badacza [50],

- w badaniu Neven i wsp. 2010 jeden z pacjentów pediatrycznych (wiek: 4 miesiące) otrzymywał lek w dawce wyższej od dopuszczalnej (dawka maksymalna wynosi 8 mg/kg masy ciała/dobę, chory leczony był dawką 10 mg/kg masy ciała/dobę) [26], dodatkowo, dwóch chorych było w wieku poniżej 8. miesiący, a więc byli to pacjenci poniżej granicy wieku dla wnioskowanej w analizie klinicznej populacji,
- w badaniu Leslie i wsp. 2006 początkowa dawka anakinry wynosząca 100 mg/dobę była stopniowo zmniejszana do dawki 20-50 mg/dobę u dorosłych chorych, pomimo dobrego profilu bezpieczeństwa terapii [33],
- badania przedstawione w rozdziale 14.6 stanowiły opisy serii przypadków, w których analizowano maksymalnie 2 chorych, opisy przypadków lub badania przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, w związku z czym wiarygodność tych badań oceniono nisko, ze względu na bardzo niewielkie liczebności pacjentów w opisach przypadków/serii przypadków oraz niepełne informacje odnośnie metodyki i wyników badań opisanych w ramach doniesień konferencyjnych,
- w następujących badaniach o niższej wiarygodności:
 - leczono pacjentów w wieku poniżej 8 miesięcy: Paccaud i wsp. 2014 [170], Kolivars i wsp. 2011 [195], Sokol i wsp. 2013 [142], Fraitag i wsp. 2011 [182], Chan i wsp. 2014 [144], Arias-Santiago i wsp. 2011 [95],
 - stosowano wyższą niż zalecana dawkę leku anakinra: Paccaud i wsp. 2014 [170] (20 mg/kg masy ciała/dobę u 2-miesięcznego niemowlęcia), Broderick i wsp. 2013 [209] (lek w dawce do 11mg/kg masy ciała /dobę u dziecka),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Szczegółowe ograniczenia wszystkich badań opisanych w rozdziałach 5 i 6 przedstawiono w poszczególnych tabelach zawierających charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) zawartych w rozdziale 14.4.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej przeprowadzonej w populacji 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*) wskazują na wysoką skuteczność anakinry i kanakinumabu w redukcji objawów klinicznych

choroby (m. in. wysypki, gorączki, bólu i zmęczenia) oraz normalizacji parametrów laboratoryjnych (poziom białka C-reaktywnego, wskaźnika opadania erytrocytów, poziomu surowiczego amyloidu A) i serologicznych (poziom hemoglobiny, białych krwinek i płytek krwi).

2. Uzyskane efekty są trwałe, wykazano utrzymującą się odpowiedź na zastosowane leczenie anakinrą w analizowanej populacji w okresie obserwacji do 5 lat (okres obserwacji dla kanakinumabu był krótszy i wynosił około 2 lat).
3. Uwzględniając dostępne dane, można wnioskować o porównywalnej skuteczności anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji.
4. Skuteczność leczenia anakinrą wykazano w szerokiej populacji obejmującej chorych ze wszystkimi 3 zespołami klasyfikowanymi jako CAPS (zespół CINCA/NOMID, MWS i FCAS) oraz we wszystkich grupach wiekowych (pacjenci dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta).
5. Ustąpienie objawów klinicznych wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów z CAPS.
6. U części chorych z głuchotą/niedosłuchem przed rozpoczęciem leczenia anakinrą może prowadzić do poprawy słuchu (szczególnie u młodych pacjentów z zespołem CINCA/NOMID i MWS oraz czasem u dorosłych pacjentów z łagodniej przebiegającym zespołem MWS).
7. Zastosowanie anakinry może również prowadzić do poprawy funkcji nerek u pacjentów z amyloidozą będącą powikłaniem w przebiegu CAPS.
8. Terapia anakinrą prowadzi również do poprawy kontroli objawów choroby związanych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.
9. Dane dotyczące poprawy funkcji nerek oraz remisji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w wyniku zastosowania kanakinumabu są niewystarczające, lek prowadzi jednak do poprawy /stabilizacji słuchu u chorych.
10. Nie wykazano wpływu zastosowanego leczenia anakinrą i kanakinumabem na zmiany kostne występujące w przebiegu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny.
11. U poszczególnych pacjentów może istnieć konieczność dostosowania dawki leku w celu ustąpienia objawów, szczególnie w populacji pediatrycznej, w której często wyższe dawki anakinry są wymagane do osiągnięcia prawidłowej kontroli choroby, ze względu na przyspieszony metabolizm leków w tej grupie chorych.
12. U dużego odsetka chorych (szczególnie u chorych z poważnym przebiegiem choroby – fenotyp MWS/CINCA/NOMID) leczonych kanakinumabem istnieje konieczność dostosowania dawki leku w celu osiągnięcia maksymalnych efektów terapii.
13. Profil bezpieczeństwa anakinry jest korzystny, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wkłucia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, które pojawiają się zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni.
14. Podczas leczenia anakinrą bardzo często raportowano również bóle głowy. W trakcie leczenia może wystąpić neutropenia i ciężkie infekcje, które w populacji pacjentów z CAPS obejmowały zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit.

-
15. Kanakinumab charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, głównymi raportowanymi działaniami niepożądanymi są infekcje, raportowane są także nieliczne przypadki ciężkich działań niepożądanych, u niektórych chorych występowały również zawroty głowy.
16. Przytoczone wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie anakinry w analizowanej populacji prowadzi do uzyskania całkowitej odpowiedzi na zastosowane leczenie u 64%-79%, u pozostałych chorych raportowana jest częściowa odpowiedź (wynikająca najczęściej z podniesionego poziomu jednego z reaktantów ostrej fazy (CRP lub SAA).
- 17. Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie anakinry i kanakinumabu w terapii pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) cechuje się wysoką i porównywalną skutecznością przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Szybkie wprowadzenie skutecznej terapii anakinrą przynosi bardzo dobre efekty kliniczne w populacji szczególnie najmłodszych pacjentów, zapobiegając występowaniu uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu tej ciężkiej choroby (szczególnie w grupie chorych z najpoważniejszym zespołem CINCA/NOMID).**

12. BIBLIOGRAFIA

ANAKINRA

A. Badania dotyczące bezpośredniego porównania anakinry i kanakinumabu

Pacjenci z CAPS ogółem

- [1] 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.
- [2] Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Tyrrell PN i wsp. Early detection of sensorineural hearing loss in Muckle-Wells-syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Nov 4;13(1): 43.
- [3] Koitschev A, Gramlich K, Hansmann S i wsp. Hearing loss in muckle - wells-syndrome effects of IL- 1 inhibition. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(Supl. 10): 900.
- [4] Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Tyrrell PN i wsp. Early recognition of hearing loss in muckle - wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10 Supl. 1): 1976.
- [5] 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.
- [6] Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K i wsp. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(3): 824-831.
- [7] Caorsi R, Lepore L, Zulian F i wsp. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(1): R33.
- [8] Caorsi R, Lepore L, Zulian F i wsp. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(Supl.10): S857.
- [9] Caorsi R, Lepore L, Zulian F i wsp. Within-patient analysis during anakinra and canakinumab treatment in cryopyrin associated periodic syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013; 71(Supl. 3): 706.
- [10] Caorsi R, Lepore L, Zulian F i wsp. Use of canakinumab in the routinary clinical practice in severe cryopyrin - associated periodic syndrome: One year of follow-up. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:10(Supl.1): 1964.
- [11] Caorsi R, Lepore L, Zulian F i wsp. Canakinumab in the routinary clinical practice in cryopyrin - associated periodic syndromes (CAPS): One year of follow-up. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl.1): P22.

B. Badania o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry – badania kohortowe/opisowe (serie przypadków powyżej 5 chorych)

Pacjenci z zespołem CINCA/NOMID

- [12] Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW i wsp. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006; 355(6): 581-592.
- [13] Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J i wsp. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(12): 2075-2081.
- [14] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069329?term=NCT00069329&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [15] Sibley CH, Plass N, Snow J i wsp. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(7): 2375-2386.
- [16] Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M i wsp. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology* 2016; 55: 1499-1506; [16a] Kullenberg T, Löfqvist M, Olivecrona H i wsp.

- Safety profile of the IL-1 receptor antagonist kineret® (Anakinra) in a long-term outcome study in patients with severe cryopyrin - associated periodic syndromes (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2013; 72(Supl.3): 745.
- [17] Sibley CH, Plass N., Brewer C i wsp. Predictors of organ damage despite serologic remission in a subset of patients with neonatal - onset multisystem inflammatory disease (NOMID). *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10 Supl. 1): 2451.
- [18] Hallén B, Leinonen M, Kullenberg T i wsp. Steroid-sparing effect of Anakinra (Kineret®) in the treatment of patients with severe cryopyrin - associated periodic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(Supl. 10): S995.
- [19] Kullenberg T, Hallén B, Olivecrona H i wsp. Steroid-sparing effect of anakinra (Kineret®) in the treatment of patients with severe cryopyrin - associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(Supl.2): 607.
- [20] Timdahl K, Goldbach-Mansky R, Leinonen M i wsp. Effect of long-term treatment with anakinra (KINERET®) on bone mineral density in patients with severe cryopyrin - associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(Supl.2): 386.
- [21] Leinonen M, Hallén B, Olivecrona H i wsp. The IL-1 receptor antagonist anakinra (Kineret®) stabilizes the NLRP3 mutation-specific risk for hearing loss in patients with severe cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS). *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12(Supl. 1): P76.
- [22] Leinonen M, Söderberg K, Olivecrona H i wsp. The IL-1RA antagonist Kineret® (anakinra) stabilizes the hearing loss in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: A730-A731.
- [23] Leinonen M, Hallén B, Olivecrona H. A2: rapid and sustained response in patients suffering from severe cryopyrin-associated periodic syndromes treated with anakinra (Kineret®). *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(Supl.11):S3.
- [24] Olivecrona H, Aldén Raboisson M, Söderberg K i wsp. Kineret® (anakinra) controls severe disease symptoms in patients with severe Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS): up to 5 years follow-up data. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Supl. 3): 70–71.
- [25] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069329?term=NCT00069329&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [26] Neven B, Marvillet I, Terrada C i wsp. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(1): 258-267.

Pacjenci z zespołem MWS

- [27] Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I i wsp. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(3): 840-849.

Pacjenci z zespołem FCAS

- [28] Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL i wsp. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004; 364(9447): 1779-1785.
- [29] Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ i wsp. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg.* 2008; 12(1): 8-16.

Pacjenci z różnymi zespołami CAPS ogółem

- [30] 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.e1.
- [31] Gattorno M, Tassi S, Carta S i wsp. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9): 3138-3148.
- [32] Caroli F, Pontillo A, D'Ossualdo A i wsp. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(3): 473-478.
- [33] Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E i wsp. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol.* 2006; 142(12): 1591-1597.

- [34] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D i wsp. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 19.
- [35] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Galeotti i wsp. Survey of off-label anti-IL1 treatments in France: preliminary data. *Pediatric Rheumatol.* 2011; 9(Supl 1): P20.
- [36] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Galeotti C i wsp. Survey of off-label anti-IL1 treatments in France: One-year results. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(Supl.3): 715.
- [37] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Galeotti i wsp. Survey of off-label anti-IL1 treatments in France: two years data. *Pediatric Rheumatol.* 2013; 11(Supl 2): P218.
- [38] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D i wsp. Survey of off-label anti-IL1 treatments in France: Two years results. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Supl.3): A885.
- [39] Houx L, Hachulla E, Kone-Paut I i wsp. Musculoskeletal Symptoms in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes: A Large Database Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(11): 3027-3036.
- [40] 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.

KANAKINUMAB

C. Badanie randomizowane dotyczące porównania kanakinumabu z placebo

- [41] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB i wsp. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 360(23): 2416-2425.
- [42] 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.
- [43] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00465985?term=NCT00465985&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [44] Lachmann H, Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J i wsp. Efficacy and safety of canakinumab (ACZ885), a fully human anti-interleukin-1beta antibody, in cryopyrin associated periodic fever syndrome: Results of a multicenter, randomized, double-blind, phase III study. *Rheumatol.* 2009; 48(Supl. 1): i34-i35.
- [45] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB i wsp. Improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS) after treatment with canakinumab-a fully human anti-il-1 b monoclonal antibody. *Rheumatol.* 2010; 49(Supl.1): i63-i64.
- [46] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner J i wsp. Improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS) after treatment with canakinumab (Ilaris) a fully human anti-IL-1beta monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(Supl.10): 1482.
- [47] Marsaud C, Marie I, Koné-Paut I. Long term follow-up of quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab, an anti-interleukin 1 β monoclonal antibody. *J Rheumatol.* 2014; 41(8): 1721-1722.
- [48] Marsaud C, Marie I, Koné-Paut I. P02-027-Quality of life in CAPS treated by Canakinumab. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl.1): A134.
- [49] Marsaud C, Marie I, Koné-Paut I. Long term follow-up of quality of life in patients with cryopyrin associated periodic syndrome treated by canakinumab, an anti interleukine-1b monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Supl.3): A331.

D. Badania o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania kanakinumabu – badania kohortowe/opisowe

- [50] Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R i wsp. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(12): 2095-2102.
- [51] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685373?term=NCT00685373&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [52] Lachmann HJ, Quartier P, Hachulla E i wsp. Rapid and sustained treatment effect of canakinumab in children across different disease severity phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatol.* 2011; 50(Supl.3): iii31-iii32.
- [53] Hawkins PN, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E i wsp. Canakinumab provides rapid improvement with sustained clinical and inflammatory remission in cryopyrin-associated periodic syndrome patients across all severity phenotypes. *Rheumatol.* 2011; 50(Supl.3): iii53-iii54.
- [54] Kuemmerle-Deschner JB, Cartwright R, Gattorno M i wsp. Canakinumab provides rapid response and sustained remission in children across different disease severity phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS). *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(2): 369.
- [55] Cartwright R, Smith J, Hawkins P i wsp. Efficacy and safety of canakinumab in a large cohort of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) patients across all severity phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:2(Supl.1): AB226.
- [56] Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E i wsp. Canakinumab (Ilaris®) provides rapid response and sustained remission in patients across different severity phenotypes of Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS). *Int J Rheumatic Dis.* 2010; 13(Supl.1): 16.
- [57] Quartier P, Hachulla E, Gattorno M i wsp. Canakinumab (ILARIS) provides rapid response and sustained remission in children across different disease severity phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Rheum.* 2010; 62(Supl.10): 1435.
- [58] Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E i wsp. Canakinumab (ILARIS) provides rapid response and sustained remission in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) patients across all severity phenotypes. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(Supl.10): 895.
- [59] Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E i wsp. Efficacy and safety of canakinumab (ILARIS) in a large cohort of patients across different severity phenotypes of Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS). *Rheumatol.* 2010; 49(Supl.1): i48.
- [60] Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB., Hachulla E i wsp. Efficacy and safety of canakinumab in a large cohort of patients across different severity phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *J Clin Rheumatol.* 2010;16(Supl.3): S93.
- [61] Deschner JBK, Cartwright R, Gattorno M i wsp. Safety and efficacy of canakinumab (ilaris) in children across different disease severity phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS): Interim results of an ongoing study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(Supl.10): 2056.
- [62] Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB i wsp. Canakinumab (ILARIS) improves health-related quality of life (HRQoL) in patients with cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS): Results of a phase III, open-label study in a large cohort of CAPS patients. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(Supl.10): 1425.
- [63] Kuemmerle-Deschner JB, Lachmann HJ, Hachulla E i wsp. Efficacy and safety of canakinumab (Ilaris) in a large cohort of patients across different severity phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Rheum.* 2009; 60(Supl.10): 1235.
- [64] Kuemmerle-Deschner J, Ramos E, Blank N i wsp. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(1): R34.

- [65] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00487708> (stan na: sierpień 2016).
- [66] Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD i wsp. In vivo regulation of interleukin 1 β in patients with cryopyrin - associated periodic syndromes. *J Exp Med.* 2009; 206(5): 1029-1036.
- [67] Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T i wsp. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Dec 14. pii: kev416.
- [68] Hofer F, Endres T, Kortus-Götze B i wsp. PReS-FINAL-2224: Canakinumab treatment regimens in CAPS-patients. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl.2): P214.
- [69] Hofer F, Endres T, Kortus-Götze B i wsp. Canakinumab treatment regimens in caps patients. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(Supl.10): S510-S511.
- [70] Kuemmerle-Deschner J, Hofer F, Endres T i wsp. Canakinumab treat-to target strategies increase complete response rate in CAPS. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P173.
- [71] Russo RA, Melo-Gomes S, Lachmann HJ i wsp. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53(4): 665-670.
- [72] Sibley CH, Chioato A, Felix S i wsp. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(9):1714-1719.
- [73] Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix SD i wsp. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/ CINCA. *Ann Rheum Dis.* 2013; 71(Supl.3): 291.
- [74] No Authors listed. Therapy: Escalating canakinumab for treating NOMID. [Article in Press] *Nat Rev Rheumatol* 2014.
- [75] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601?term=NOMID&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [76] Imagawa T, Nishikomori R, Takada H i wsp. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(2): 302-309.
- [77] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991146?term=Cryopyrin&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [78] Yokota S. Autoinflammatory syndrome and Canakinumab. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(Supl.2): 25.

E. Badania o niskiej wiarygodności włączone do analizy klinicznej

ANAKINRA

Badania opisowe (serie przypadków powyżej 2 pacjentów)

- [79] Alenazi A, Al Sonbul A, Al Jumaah S i wsp. A retrospective review of autoinflammatory diseases in Saudi children at a rheumatology clinic. *Ann Saudi Med.* 2012; 32(1): 43-48.
- [80] Maksimovic L, Stirnemann J, Caux F i wsp. New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(3): 309-310.
- [81] Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E i wsp. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(2): 607-612.
- [82] Rowczenio DM, Trojer H, Russell T i wsp. Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2012; 15(1): R30.
- [83] Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(11): 3738-3739; author reply 3739-3740.
- [84] Biswas D, Stafford N. Otolaryngological manifestations of 'Muckle-Wells syndrome'. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74(5): 553-555.
- [85] Lequerré T, Vittecoq O, Saugier-veber P i wsp. A cryopyrin-associated periodic syndrome with joint destruction. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(4): 709-714.

- [86] Alejandre N, Ruiz-Palacios A, García-Aparicio AM i wsp. Description of a new family with cryopyrin-associated periodic syndrome: risk of visual loss in patients bearing the R260W mutation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(6): 1095-1099.
- [87] Tran TA, Koné-Paut I, Marie I i wsp. Muckle-Wells syndrome and male hypofertility: a case series. *Semin Arthritis Rheum*. 2012; 42(3): 327-331.

Badania opisowe (serie przypadków dotyczące 2 pacjentów, opisy pojedynczych przypadków)

Pacjenci z zespołem MWS

Serie przypadków

- [88] Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(25): 2583-2584.
- [89] Gramlich K, Klein R, Hansmann S i wsp. Autoimmune phenomena in Muckle - Wells Syndrome (MWS). *Arthritis Rheum*. 2010; 62(Supl.10): 894.
- [90] Dybowski F, Jakobs B, Altmeyer P i wsp. Successful treatment of clinical manifestations of Muckle-Wells syndrome with anakinra. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006; 131(34-35): 1863-1866.
- [91] Kozlova A, Bobrynina V, Varlamova T i wsp. Various inflammatory phenotypes in V200M NLRP3 carriers. *Pediatr Rheumatol*. 2015; 13(Supl. 1): P13.
- [92] Kozlova A, Bobrynina V, Varlamova T i wsp. Various inflammatory phenotypes in V200M NLRP3 defect carriers. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(Supl.2): 380-381.
- [93] Bujan Rivas S, Arostegui Gorospe JI, Sellas Fernandez A i wsp. AA-amyloidosis as diagnostic clue of a family with atypical cryopyrin associated periodic syndrome with muckle - wells syndrome phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(Supl. 3): A326-A327.
- [94] Bujan Rivas S, Arostegui Gorospe JI, Sellas Fernandez A i wsp. P02-022-Atypical cryopyrin associated periodic syndrome. *Pediatr Rheumatol*. 2013; 11(Supl. 1): A129.

Opisy przypadków

- [95] Hansmann S, Ambjoernsen K, Koitschev A i wsp. IL-1 inhibition in Muckle - Wells- Syndrome: Withdrawal resulting in rapid deterioration of hearing loss. *Pediatr Rheumatol*. 2015; 13(Supl. 1): P28.
- [96] Arias-Santiago S, Husein-ElAhmed H, Aneiros-Cachaza J i wsp. Muckele-Wells syndrome: Good response with anakinra. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(2 Supl. 1): AB70.
- [97] Broderick L, Tremoulet AH, Burns JC i wsp. Prolonged fever and urticaria in a toddler: A presentation of cryopyrin - associated periodic syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107(5 Supl. 1): A65-A66.
- [98] Bantz S, Lewin S, Herzog R. Cryopyrin - associated periodic syndromes mutation ina fatherand daughter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(Supl. 5): A92.
- [99] Klein AK, Horneff G. Improvement of sensoneurinal hearing loss in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Klin Padiatr*. 2010; 222(4): 266-268.
- [100] Rynne M, Maclean C, Bybee A i wsp. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(4): 533-534.
- [101] Alexander T, Klotz O, Feist E i wsp. Successful treatment of acute visual loss in Muckle-Wells syndrome with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(8): 1245-1246.
- [102] Gorovoy IR, Gorovoy JB, Salomao D i wsp. Chronic keratitis with intrastromal epithelioid histiocytes: a new finding in Muckle-Wells syndrome. *Cornea*. 2013; 32(4): 510-512.
- [103] Aït-Abdesselam T, Lequerré T, Legallier B i wsp. Anakinra efficacy in a Caucasian patient with renal AA amyloidosis secondary to cryopyrin-associated periodic syndrome. *Joint Bone Spine*. 2010; 77(6): 616-617.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



- [104] Zeft A, Bohnsack JF. Cryopyrin-associated autoinflammatory syndrome: a new mutation. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(6): 843-844.
- [105] Ramos E, Aróstegui JI, Campuzano S i wsp. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-yr-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(8): 1072-1073.
- [106] Orkwis H, Ramirez J, Gildenberg S. Muckle-Wells syndrome: A case report. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(4 Supl. 1): AB140.
- [107] Eungdamrong J, Boyd KP, Meehan SA i wsp. Muckle-Wells treatment with anakinra. *Dermatol Online J.* 2013; 19(12): 20720.
- [108] Dalgic B, Egritas O, Sari S i wsp. A variant Muckle-Wells syndrome with a novel mutation in CIAS1 gene responding to anakinra. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(9): 1391-1394.
- [109] Headley AP, Cordingley F, Hawkins PN i wsp. Muckle-Wells cryopyrinopathy: complex phenotyping and response to therapy in a new multiplex kindred. *Inflammation.* 2014; 37(2): 396-401.
- [110] Koike R, Kubota T, Hara Y i wsp. A case of Muckle-Wells syndrome caused by a novel H312P mutation in NALP3 (cryopyrin). *Mod Rheumatol.* 2007;17(6): 496-499.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] Sabroe RA, Stokes CA, Parker LC i wsp. Muckle-Wells syndrome without mutation in exon 3 of the NLRP3 gene, identified by evidence of excessive monocyte production of functional interleukin 1 β and rapid response to anakinra. *Clin Exp Dermatol.* 2013; 38(8): 874-877.
- [114] Stew BT, Fishpool SJ, Owens D i wsp. Muckle-Wells syndrome: a treatable cause of congenital sensorineural hearing loss. *B-ENT.* 2013; 9(2): 161-163.
- [115] Naz Villalba E, Gomez de la Fuente E, Caro Gutierrez D i wsp. Muckle-Wells Syndrome: A Case Report with an NLRP3 T348M Mutation. *Pediatr Dermatol.* 2016; Jul 19. [Epub ahead of print].
- [116] Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G i wsp. Late onset cryopyrin-associated periodic syndrome due to myeloid-restricted somatic NLRP3 mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2016; Jun 6. [Epub ahead of print].
- [117] Yamazaki T, Masumoto J, Agematsu K i wsp. Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin inflammasome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(3): 864-868.
- [118] Gerard S, le Goff B, Maugars Y i wsp. Lasting remission of a Muckle-Wells syndrome with CIAS-1 mutation using half-dose anakinra. *Joint Bone Spine.* 2007; 74(6): 659.

Pacjenci z CAPS ogółem

Badania kohortowe

- [119] Lachmann HJ, Stewart N, Lane T i wsp. P03-017 health related quality of life in adult with HRFS. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl 1): A215.

Serie przypadków

- [120] Haar NM, Frenkel J, Woo P i wsp. Therapy of autoinflammatory diseases: Results from an international registry. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1): P18.
- [121] Naselli A, Penco F, Cantarini L i wsp. Clinical characteristics of patients carrying the Q703K variant of the NLRP3 Gene: A 10-year multicentric national study. *Journal of Rheumatology.* 2016; 43(6): 1093-1100.
- [122] Ghosh S, Morali-Karzei N, Niehues T i wsp. Continuous remission in two children suffering from cryopyrin - associated periodic syndrome after introduction of canakinumab. *Z Rheumatol.* 2012; 71(Supl. 2): 72.
- [123] Ting TV, Scalzi LV, Hashkes PJ. Nonclassic neurologic features in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Pediatr Neurol.* 2007; 36(5): 338-341.

- [124] Bibalo C, Paloni G, Lepore L i wsp. National CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) Registry. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1): P1.
- [125] Kara Eroglu FK, Besbas N, Ozaltin F i wsp. P02-020-CAPS in Turkish children: Treatment with ANTI IL1. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A127.
- [126] Wikén M, Gozzi P, Andersson G i wsp. PReS-FINAL-2326: No correlation between anti-drug antibodies and pharmacokinetics, efficacy or safety of Anakinra (Kineret®) in patients with severe CAPS. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 2): P316.
- [127] Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Cryopyrin - associated periodic syndromes (CAPS): Report on two cases (Muckle - Wells syndrome (MWS) and CINCA/ NOMID). *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1): P3.
- [128] Caorsi R, Insalaco A, Obici L i wsp. P02-024-Clinical impact of V198M mutation in NLRP3 gene. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A131.
- [129] Caorsi R, Meini A, Insalaco A i wsp. Clinical characteristics of children carrying the hypomorphic V198M mutation of NLRP3 gene. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(2): 443-444.
- [130] Mehr S, Allen R, Boros C i wsp. Cryopyrin associated periodic syndromes: Prevalence, clinical features, treatment and outcomes in Australian children and adults. *Int Med J.* 2014; 44(Supl. 4): 15-16.
- [131] Lane T, Williams R.G, Rowczenio D.M i wsp. A decade of anti-IL-1 therapy in CAPS-a spectrum of efficacy in this spectrum of diseases. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl. 1): O65.
- [132] Lane T, Stewart NM, Bybee A i wsp. PW03-020 A decade of ANTI-IL-1 therapy for CAPS in the UK. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl 1): A246.
- [133] Verma D, Eriksson P, Sahdo B i wsp. Two adult siblings with atypical cryopyrin-associated periodic syndrome due to a novel M299V mutation in NLRP3. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(7): 2138-2143.
- [134] Lachmann HJ, Ozdogan H, Simon A i wsp. OR14-002 ANTI IL-1 therapies and pregnancy outcome. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl 1): A269.
- [135] Youngstein T, Hoffmann P, Lane T i wsp. International experience of pregnancy outcomes in auto-inflammatory syndromes treated with Interleukin-1 inhibitors. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl. 1): O67.
- [136] Youngstein T, Lane T, Rowczenio D i wsp. Anti-interleukin-1 therapies and pregnancy outcome: An international cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(Supl.2): 860.
- [137] Emminger W, Dufek S, Perneczky-Hintringer E i wsp. Anakinra and canakinumab in children suffering from systemic onset juvenile idiopathic arthritis, from cryopyrin associated fever syndromes or from recurrences of pericardial effusion. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(Supl.3): 707.
- [138] Germano G, Soriano A, Obici L i wsp. Clinical presentation of cryopyrin - associated periodic syndrome (CAPS) in carriers of the Q703k mutation in the CIAS1/NLRP3 gene: Genotype-phenotype characterization of a family. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(Supl.2): 395.

Opisy przypadków

- [139] Shaker M, Edwards S, Chionuma H i wsp. Association between celiac sprue and cryopyrin associated autoinflammatory disorders: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007; 5: 12.
- [140] Zhou Q, Ombrello AK, Chin D i wsp. P02-023-NLRP3 mosaicism as a cause of late-onset CAPS. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A130.
- [141] Rozenbam M, Rimar D, Kaly L i wsp Variant CAPS in an adult-the use of genetics. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl. 1): P27.
- [142] Sokol KC, Tinana A, Schmalstieg F. Infant with cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS) and immediate response to anakinra. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(5 Supl. 1): (A88).
- [143] Posch C, Kaulfersch W, Rappersberger K. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31(2): 228-231.

- [144] Chan BCY, Yan J, Brothers S i wsp. An infant with cryopyrin - associated periodic syndrome. *Australas J Dermatol.* 2014; 55(4): (a5-a6).
- [145] Canouï E, Maigné G, Jéru I i wsp. Atypical presentation of a cryopyrin-associated periodic syndrome, revealing a novel NLRP3 mutation. *Clin Immunol.* 2013; 148(2): 299-300.
- [146] Dutra LA, Jesus AA, Vasconcellos M i wsp. Cryopyrin associated periodic syndrome with neurological involvement in a 50-year-old patient. *Eur J Neurol.* 2014; 21(3):e27-28.
- [147] Mohr V, Schulz A, Lohse P i wsp. Urticaria, fever, and hypofibrinogenemia. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(5): 1377.
- [148] Imaizumi R, Ishii Y, Miki K i wsp. A case of cryopyrin-associated periodic syndrome with kidney transplant failure. *CEN Case Rep.* 2015; 4(1): 129.
- [149] Schwarzbach CJ, Schmitt WH, Szabo K i wsp. Chorea in a patient with cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology.* 2016; 86(3): 241-244.
- [150] Blahak C, Schwarzbach CJ, Schmitt WH i wsp. Chorea as presenting clinical feature in a patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Mov Disord.* 2015; 30 (Supl. 1): S139.
- [151] Broderick L, Tremoulet AH, Burns JC i wsp. Prolonged fever and urticaria in a toddler. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(3): 297-301.
- [152] Enríquez R, Sirvent AE, Padilla S i wsp. Nephrotic syndrome and AA amyloidosis revealing adult-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Ren Fail.* 2013; 35(5): 738-741.
- [153] Eriksson P, Jacobs C, Söderkvist P. A patient with a phenotype of adult-onset still disease, but a genotype typical of cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *J Rheumatol.* 2013; 40(9): 1632-1633.
- [154] Insalaco A, Prencipe G, Buonuomo PS i wsp. A novel mutation in the CIAS1/NLRP3 gene associated with an unexpected phenotype of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(1): 123-125.
- [155] Insalaco A, Prencipe G, Buonuomo PS i wsp. PReS-FINAL-2199: A novel mutation in the CIAS1/NLRP3 gene associated with an unusual phenotype of CAPS. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 2): P189.
- [156] Insalaco A, Buonuomo PS, Bracaglia C i wsp. P02-032-CAPS: A novel mutation and an unusual phenotype. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A139.
- [157] Serrano M, Ormazábal A, Antón J i wsp. Cerebrospinal fluid neopterin and cryopyrin-associated periodic syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009; 41(6): 448-450.
- [158] Herbert VG, Ahmadi-Simab K, Reich K i wsp. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) indicating Cryopyrin-associated periodic syndrome associated with a novel mutation of the NLRP3 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30(5): 852-853.
- [159] Cutts L, Pain C, Heath R i wsp. Neonatal urticaria: Could this be cryopyrin-associated periodic syndrome? *British Journal of Dermatology.* 2016; 174(4): e24.
- [160] Topaloglu R, Batu ED, Orhan D i wsp. Anti-interleukin 1 treatment in secondary renal amyloidosis associated with auto inflammatory diseases. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(4): 633-640.
- [161] Topaloglu R, Batu ED, Orhan D i wsp. Anti-interleukin 1 treatment in secondary renal amyloidosis associated with auto inflammatory diseases. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(9): 1660.
- [162] Topaloglu R, Batu ED, Orhan D i wsp. Anti-interleukin 1 treatment in secondary renal amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P149.

Pacjenci z zespołem FCAS

Serie przypadków

- [163] Hohenstein-Scheibenecker K, Schmidt A. Monogenetic autoinflammatory syndromes and nephrology-therapy is usefull even in advanced kidney failure. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl. 1): P5.
- [164] Hohenstein-Scheibenecker K, Schmidt A. Monogenetic autoinflammatory syndromes and kidney failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(Supl. 3): 348.

Opisy przypadków

- [165] Kaipiainen-Seppänen O, Punnonen K, van Gijn ME i wsp. Two pathogenic CIAS1 mutations and plasma cytokine profile in a Finnish patient with familial cold autoinflammatory syndrome responsive to anakinra. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(1): 75-76.
- [166] Hedrich CM, Bruck N, Paul D i wsp. "Mutation negative" familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol Int.* 2012; 32(9): 2629-2636.
- [167] O'Connell SM, O'Regan GM, Bolger T i wsp. Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24(1): 85-89.
- [168] Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A i wsp. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(3): 477-481.
- [169] Metyas SK, Hoffman HM. Anakinra prevents symptoms of familial cold autoinflammatory syndrome and Raynaud's disease. *J Rheumatol.* 2006; 33(10): 2085-2087.

Pacjenci z zespołem CINCA/NOMID**Serie przypadków**

- [170] Paccaud Y, Berthet G, Von Scheven-Gête A i wsp. Neonatal treatment of CINCA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12:52.
- [171] Carzoli A, Maalouf T, Henckes O i wsp. CINCA syndrome: a rare cause of papilledema. The case of homozygous twins. *J Fr Ophthalmol.* 2010; 33(1): 36-39.
- [172] Kim J.G. Clinical characteristics of Korean patients affected by NOMID. *Int J Rheum Dis.* 2012; 15(Supl. 1): 152.
- [173] Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1283-1286.
- [174] Rigante D, Ansuini V, Berrettini A i wsp. Exposition to chickenpox of two children with autoinflammatory syndromes under treatment with anakinra. *Rheumatol Int.* 2008; 28(8): 793-796.
- [175] Mulders-Manders C, Molenaar F, Baas M i wsp. Successful kidney transplantation during anakinra treatment without complications. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl. 1): P193.

Opisy przypadków

- [176] Melo Gomes S, Arostegui J, Omoyinmi E i wsp. Whole Exome Sequencing reveals a NLRP3 mutation in exon 5 in a patient with CINCA. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl. 1): P45.
- [177] Teoh SC, Sharma S, Hogan A i wsp. Tailoring biological treatment: anakinra treatment of posterior uveitis associated with the CINCA syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(2): 263-264.
- [178] Vargova V, Macejova Z. Our experience with the use of the Interleukin- 1 receptor antagonist in the treatment of the patient with CINCA/ NOMID syndrome (case study - 5 years of therapy). *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1): P13.
- [179] Miyamae T, Inaba Y, Nishimura G i wsp. Effect of anakinra on arthropathy in CINCA/NOMID syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010; 8: 9.
- [180] Wang P, Alleman M, Demirdag Y. A young woman with chronic urticarial rash since birth. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(Supl. 5): A67.
- [181] Remesal A, Merino R, Yagüe J i wsp. Somatic p.G307V NLRP3 mutation associated with a moderate case of CINCA patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(2): 400.
- [182] Fraïtag S. Cutaneous neutrophils infiltrates. Case 8. CINCA/NOMID syndrome. *Ann Pathol.* 2011; 31(3): 203-207.
- [183] Carlomagno R, Forni C, Lo Vecchio A i wsp. Disappearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction after anti IL-1 therapy in a patient with autoinflammatory disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(2): 462-463.
- [184] Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, Mackensen F i wsp. Clinical manifestations and longterm followup of a patient with CINCA/NOMID syndrome. *J Rheumatol.* 2010; 37(10): 2196-2197.

- [185] Callejas JL, Oliver J, Martín J i wsp. Anakinra in mutation-negative CINCA syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(4): 576-577.
- [186] Paloni G, Pastore S, Tommasini A i wsp. Delayed reactivation of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome (CINCA) in a patient with somatic mosaicism of CIAS1/NLRP3 gene after withdrawal of anti-IL-1 beta therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(5): 766.
- [187] Kanariou M, Dracou C, Spanou K i wsp. Twenty year follow up of a patient with a new de-novo NLRP3 mutation (S595G) and CINCA syndrome. *Klin Padiatr*. 2009; 221(6): 379-381.
- [188] Aboín-González S, Aldanondo-Fernández de la Mora I, García-Acebes CR i wsp. Exacerbation of skin lesions during fever in a patient with chronic infantile neurologic cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99(6): 481-484.
- [189] Bates JE, Bruce IA, Henderson L i wsp. Cochlear implantation in a child with CINCA syndrome who also has wide vestibular aqueducts. *Cochlear Implants Int*. 2012; 13(3): 173-176.
- [190] Boschan C, Witt O, Lohse P i wsp. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) due to a novel S331R mutation of the CIAS1 gene and response to interleukin-1 receptor antagonist treatment. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(8): 883-886.
- [191] Granel B, Serratrice J, Disdier P i wsp. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(5): 689-690.
- [192] Hawkins PN, Bybee A, Aganna E i wsp. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(8): 2708-2709.
- [193] Hedrich CM, Fiebig B, Sallmann S i wsp. Good response to IL-1beta blockade by anakinra in a 23-year-old CINCA/NOMID patient without mutations in the CIAS1 gene. Cytokine profiles and functional studies. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37(5): 385-389.
- [194] Kashiwagi Y, Kawashima H, Nishimata S i wsp. Extreme efficiency of anti-interleukin 1 agent (anakinra) in a Japanese case of CINCA syndrome. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(2): 277-279.
- [195] Kolivras A, Theunis A, Ferster A i wsp. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an autoinflammatory disease manifested as neutrophilic urticarial dermatosis with additional perieccrine involvement. *J Cutan Pathol*. 2011; 38(2): 202-208.
- [196] Macejová Z, Vargová V, Matejka M i wsp. Successful Treatment of CINCA/NOMID Syndrome with Interleukin-1 Blockade. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(6): 389-391.
- [197] Madan V, Kingston H, Jamieson LA i wsp. Muckle-Wells syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease overlap associated with myelodysplasia and cerebrovascular accident. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35(7): 752-755.
- [198] Matsubayashi T, Sugiura H, Arai T i wsp. Anakinra therapy for CINCA syndrome with a novel mutation in exon 4 of the CIAS1 gene. *Acta Paediatr*. 2006; 95(2): 246-249.
- [199] Mehr S, Jones KJ, Singh-Grewal D i wsp. Chronic urticaria of neonatal onset: a potential sign of autoinflammation. *J Paediatr Child Health*. 2010; 46(10): 608-610.
- [200] Omoyinmi E, Melo Gomes S, Standing A i wsp. Brief Report: whole-exome sequencing revealing somatic NLRP3 mosaicism in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(1): 197-202.
- [201] Rigante D, Ansuini V, Caldarelli M i wsp. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22(4): 334-337.
- [202] Rigante D, Stabile A, Minnella A i wsp. Post-inflammatory retinal dystrophy in CINCA syndrome. *Rheumatol Int*. 2010; 30(3): 389-393.
- [203] Rigante D, Leone A, Marrocco R i wsp. Long-term response after 6-year treatment with anakinra and onset of focal bone erosion in neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Rheumatol Int*. 2011; 31(12): 1661-1664.

- [204] Seitz M, Kamgang RK, Simon HU i wsp. Therapeutic interleukin (IL) 1 blockade normalises increased IL1 beta and decreased tumour necrosis factor alpha and IL10 production in blood mononuclear cells of a patient with CINCA syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(12): 1802-1803.
- [205] Terrada C, Neven B, Boddaert N i wsp. Ocular modifications in a young girl with cryopyrin-associated periodic syndromes responding to interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011; 1(3): 133-136.
- [206] Turel O, Goknar N, Uzuner S i wsp. CINCA syndrome in an infant presenting with hydrocephalus. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(3): 346-348.
- [207] Matsubara T, Hasegawa M, Shiraishi M i wsp. A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(7): 2314-2320.
- [208] Goldbach-Mansky R, Pucino F, Kastner DL. Treatment of patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: comment on the article by Matsubara et al. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(6): 2099-2101; author reply 2101-2102.
- [209] Broderick L, Chang J, Szer I i wsp. PW02-038 Treatment-resistant NOMID with autoantibodies. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A179.
- [210] 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.
- [211] Rigante D, Verrecchia E, Falsini B i wsp. Switch from anakinra to canakinumab in a severe case of CINCA syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2015 Nov 20.

KANAKINUMAB

- [212] Kuemmerle-Deschner J, Hoffman H, Hawkins PN i wsp. Long-term safety and efficacy of Canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) patients: Results from beta-confident registry. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P3.
- [213] Kuemmerle-Deschner J, Hoffman H, Hawkins P i wsp. Evaluation of long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: Results from beta-confident registry. *A Rheum Dis.* 2015; 74(Supl.2): 850.
- [214] Hoffman HM, Kuemmerle-Deschner JB, Hawkins PN i wsp. Canakinumab use in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: Interim safety and efficacy results from beta-confident registry. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(Supl.10): S367.
- [215] Kuemmerle-Deschner JB, Tilson HH, Hawkins PN i wsp. Interim safety and efficacy results of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome participating in the β -confident registry. *A Rheum Dis.* 2014; 73(Supl.2): 104.
- [216] Kuemmerle-Deschner J, Hawkins P, Hoffman H i wsp. Beta-confident-registry: Efficacy and safety of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome-18 month follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2013; 71(Supl.3): 288.
- [217] Kuemmerle-Deschner JB, Tilson H, Hawkins PN i wsp. Safety results from the B-Confident registry in canakinumab-treated patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *A Rheum Dis.* 2013; 72(Supl.3): A321.
- [218] Hoffman H, Kuemmerle-Deschner JB, Hawkins PN i wsp. Safety results from the beta confident registry in canakinumab-treated patients with cryopyrin-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(Supl.10): S1173.
- [219] Kuemmerle-Deschner J, Hawkins P, Van Der Poll T i wsp. β -confident-registry: Efficacy and safety of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS) - 18-month follow-up. *Z Rheumatol.* 2012; 71(Supl.2): 30-31.

- [220] Hoffman H, Kuemmerle-Deschner JB, Hawkins P i wsp. Safety of canakinumab in a large cohort of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: Results from the β -confident registry. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(Supl.10): S78.
- [221] Kuemmerle-Deschner J, Rothenbacher D, Walker U i wsp. β -Confident-registry: Aiming to be largest-ever studied cohort of cryopyrin - associated periodic syndromes (CAPS) patients. Study design and baseline characteristics. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl.1): P16.
- [222] Hoffman HM, Walker UA, Tilson H i wsp. Study design of the-confident-registry aiming to evaluate the largest cohort of cryopyrin - associated periodic syndromes patients. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:10(Supl.1): 1967.
- [223] Tilson H, Primatesta P, Kim D i wsp. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases: lessons from the cryopyrin-associated periodic syndrome registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8(1): 139.
- [224] Tilson HH. The B-confident registry: The largest ever cohort of patients with cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) and post-approval study of a new therapy. Presented on behalf of the caps registry steering committee (Kuemmerle-Deschner J, Rothenbacher D, Walker UA, Hawkins, P, Hoffman H, Tilson H, and Van Der Poll T). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(Supl.1): S226.
- [225] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01213641?term=Cryo> (stan na: sierpień 2016).
- [226] ILARIS® (canakinumab). Observational Study Protocol CACZ885D2401. β -Confident Clinical Outcomes and Safety: A Registry Study of Ilaris® (canakinumab) Patients.
- [227] Koné-Paut I, Quartier P, Fain O i wsp. Daily life of CAPS patients treated with canakinumab (Ilaris®): Data from the French observational study - ENVOL Study. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(1): P162.
- [228] Koné-Paut I, Quartier P, Fain O i wsp. Daily life of caps patients treated with canakinumab (ilaris®): Data from the french observational study-envol study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(Supl.2): 1277-1278.
- [229] Brogan P, Hofer M, Kuemmerle-Deschner J i wsp. Efficacy, safety, and post-vaccination antibody titer data in children with CAPS treated with Canakinumab. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P1.
- [230] Uziel Y, Brogan P, Hofer M i wsp. Efficacy and post-vaccination antibody titer data in children with caps aged 28 days to 4 years treated with canakinumab. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(Supl. 2): 394.
- [231] Kalabus J, Brogan P, Hofer M i wsp. Pharmacokinetics of canakinumab in children younger than 2 years old with CAPS. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): O38.
- [232] Kalabus J, Uziel Y, Brogan P i wsp. Canakinumab pharmacokinetics in patients younger than 2 years old with cryopyrin associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(Supl.2): 849.
- [233] Salugina SO, Fedorov E, Kuzmina N. An experience of use of canakinumab IL-1 inhibitor in children with cryopyrin - associated periodic syndromes (CAPS). *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12(Supl.1): P267.
- [234] Kostik M, Snegireva L, Babikova I i wsp. Differences in disease activity in cryopyrin - associated periodic syndrome in mutation-positive and mutation-negative patients. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P69.
- [235] Saperia C, McAuley P, Raffaghella J i wsp. Clinical experiences with canakinumab as a treatment for autoinflammatory disorders. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P202.
- [236] Saperia C, McAuley P, Raffaghella J i wsp. Clinical experiences with canakinumab as a treatment for autoinflammatory disorders. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70(Supl.101): 140.
- [237] Kuemmerle-Deschner JB, Hoyer J, Hachulla E i wsp. Effect of canakinumab (Ilaris, a Fully Human Anti-IL-1 beta Monoclonal Antibody) on the health-related quality of life (HRQoL) in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) patients. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(Supl.10): 1483.
- [238] Sobolewska B, Angermair E, Deuter C i wsp. NLRP3 A439V mutation in a large family with cryopyrin-associated periodic syndrome: Description of ophthalmologic symptoms in correlation with other organ symptoms. *Journal of Rheumatology.* 2016; 43(6): 1101-1106.
- [239] Anton J, Calvo I, Fernández-Martin J i wsp. Efficacy and safety of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndromes: results from a Spanish cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(6 Supl.94): S67-71.

- [240] Moreira Navarrete V, Toyos Saenz De Miera FJ, Vargas Lebron C i wsp. Canakinumab in clinical practice. Effectiveness in a cryopyrin-associated periodic syndrome single center cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(Supl.2): 1110.
- [241] Moreira-Navarrete V, De Miera FJTS, Lebrón CV i wsp. Effectiveness of canakinumab in a cryopyrin-associated periodic syndrome cohort. A single center experience. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(Supl.10): S510.
- [242] Moreira-Navarrete V, Vargas-Lebrón C, Toyos-Saenz de Miera FJ i wsp. Muckle wells syndrome. A case series characterized genetically. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Supl.3): 328.
- [243] Bader-Meunier B, Hachulla P, Kuemmerle-Deschner J i wsp. Dosing patterns of canakinumab in patients with cryopyrin - associated periodic syndromes (CAPS): A comparative analysis of a study in Western versus Japanese patients. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl.1): P12.

F. Badania nieopublikowane

ANAKINRA

- [244] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326376?term=NCT02326376&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [245] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00214851?term=NCT00214851&rank=1> (stan na: sierpień 2016).

KANAKINUMAB

- [246] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105507?term=NCT01105507&rank=1> (stan na: sierpień 2016).
- [247] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01576367?term=Canakinumab&rank=40> (stan na: sierpień 2016).
- [248] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302860?term=Canakinumab&rank=47> (stan na: sierpień 2016).

G. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [249] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret®.
- [250] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Kineret®.
- [251] EMA. Scientific discussion 2003.

FDA

- [252] FDA. Kineret® (anakinra) for injection, for subcutaneous use.

Inne źródła danych

- [253] http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2002/14710a-eng.php?_ga=1.230027996.1592045556.1450349682
- [254] http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2002/14153a-eng.php?_ga=1.35543521.1592045556.1450349682

Raporty Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i URPL

- [255] Overview of anakinra reports. November 2003.
- [256] URPL 2015.

H. Opracowania (badania) wtórne

Meta-analizy

- [257] Leinonen M, Hallén B, Aldén-Raboisson M i wsp. PW02-039 long-term anakinra treatment in CAPS: A metaanalysis. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A180.

Przeglądy systematyczne

- [258] Ter 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.
- [259] Ter Haar NM, Frenkel J. Therapy of autoinflammatory diseases: A review of the literature. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1): P15.

I. Badania wykluczone z Analizy Klinicznej

Artykuły poglądowe

- [260] Koné-Paut I, Galeotti C. Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(1): 7-18.
- [261] Koné-Paut I, Piram M. Targeting interleukin-1 β in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn? *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1): 77-80.
- [262] Pazyar N, Feily A, Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol.* 2012; 7(4): 271-275.
- [263] Koné-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11(10): 1083-1092.
- [264] Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(4): 377-385.
- [265] Bachove I, Chanh C. Anakinra and related drugs targeting interleukin-1 in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.* 2014; 6: 15-25.
- [266] Kubota T, Koike R. Cryopyrin-associated periodic syndromes: background and therapeutics. *Mod Rheumatol.* 2010; 20(3): 213-221.
- [267] Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(1):1-9.
- [268] Giat E, Lidar M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16(10): 659-661.
- [269] Mueller SM, Itin P, Haeusermann P. Muckle-Wells syndrome: individualized, reflare-guided dosing of the orphan drug canakinumab. *Skinmed.* 2013; 11(2): 80-83.
- [270] Gram H. Discovery and development of Ilaris® for the treatment of cryopyrin - associated periodic syndromes. *RSC Drug Discovery Series.* 2014; 38: 185-201.

Brak analizowanej populacji

- [271] Vitale A, Rigante D, Maggio MC i wsp. Rare NLRP12 variants associated with the NLRP12-autoinflammatory disorder phenotype: an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(3 Supl 77): 155-156.
- [272] Harrison S, Nizam S, McDermot M i wsp. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined genetic cause. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P189.
- [273] Singh JA, Wells GA, Christensen R i wsp. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (2):CD008794.
- [274] Hoffmann P, Zhou Q, Ombrello A i wsp. Cryopyrinopathy with a myeloid-specific NLRP3 mutation. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(Supl. 10): S538.

- [275] Tsapenko MV, Call TG, Lust JA i wsp. Periodic fever syndrome with relapsing glomerulonephritis: a case report and teaching points. *NDT Plus*. 2011; 4(5): 346-351.
- [276] Toutou I, Perez C, Dumont B i wsp. Refractory auto-inflammatory syndrome associated with digenic transmission of low-penetrance tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and cryopyrin-associated periodic syndrome mutations. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(11):1530-1531.

Brak oceny efektów klinicznych po zastosowaniu anakinry/kanakinumabu

- [277] Hall AC, Leong AC, Jiang D i wsp. Sudden bilateral sensorineural hearing loss associated with urticarial vasculitis. *J Laryngol Otol*. 2013; 127(7): 708-711.
- [278] Aubert P, Suárez-Fariñas M, Mitsui H i wsp. Homeostatic tissue responses in skin biopsies from NOMID patients with constitutive overproduction of IL-1 β . *PLoS One*. 2012; 7(11): e49408.
- [279] Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C i wsp. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiological manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 145(2): 295-302.
- [280] Arnold R.J, Groesser K. Treatment of cryopyrin - associated periodic syndromes (CAPS) knowledge study (TOCKS): Novel data collection, viewing and dynamic reporting mechanism. *Value Health*. 2011; 14(3): A73.
- [281] Ben-Chetrit E, Toutou I. A patient with periodic fever syndrome: a 20-year delay in diagnosis. *Scand J Rheumatol*. 2009; 38(1): 71-73.
- [282] Aubert P, Suarez-Fariñas M, Mitsui H i wsp. Dissecting the inflammatory skin lesions in NOMID and the resulting homeostatic tissue responses in the context of IL-1 blocking therapy. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(Supl. 1): S8.
- [283] Haverkamp MH, van de Vosse E, Goldbach-Mansky R i wsp. Impaired cytokine responses in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Clin Exp Immunol*. 2014; 177(3): 720-731.
- [284] Haverkamp MH, Van De Vosse E, Goldbach-Mansky R i wsp. Impaired cytokine responses to stimulation in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *J Clin Immunol*. 2012; 32 SUPPL. 1 (S33).
- [285] Georgin-Lavialle S, Stankovic Stojanovic K, Buob D i wsp. French Amyloidosis CAPS study: AA Amyloidosis complicating cryopyrin-associated periodic syndrome: A study on 14 cases and review of 53 cases from literature. *Pediatr Rheumatol*. 2015; 13(SUPPL. 1): P32.
- [286] Calvo I, Lopez B, Marco A i wsp. Treatment with antagonists IL-1 In those patients with autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(2): 434.
- [287] Guillen C, Sifuentes WA, Blazquez MA i wsp. Increase of minor adverse events in a pediatric population on biologic therapy for rheumatologic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(2): 423.
- [288] 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.
- [289] Houx L, Quartier P, Kone- Paut I i wsp. Articular symptoms in cryopyrin-associated periodic syndrome: Retrospective french study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(Supl. 10): S858.
- [290] Gorelik M, Bushnell D, Raphaela TG-M i wsp. Elevated serum follistatin-like protein 1 suggests an interleukin-1 independent pathway for inflammation in patients with cryopyrin associated periodic syndromes. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(Supl. 10): S1125-1126.
- [291] Meinzer U, Marie I, Koné-Paut I i wsp. Hypofertility in muckle wells syndrome and treatment with IL-1 targeting drugs. *Pediatr Rheumatol*. 2011; 9(Supl. 1): P14.
- [292] Headley A, Riminton S. Rugging up in the pilbara: Clinical characteristics of a family with Muckle Wells cryopyrinopathy. *Int Med J*. 2010; 40(Supl. 4): 21-22.
- [293] Gulez N, Sozeri B, Gulez P. Our experience of anti-interleukin 1 therapy. *Pediatr Rheumatol*. 2015; 13(SUPPL. 1): P210.
- [294] Jesus AA, Fujihira E, Watase M i wsp. Hereditary autoinflammatory syndromes: A Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol*. 2012; 32(5): 922-932.

- [295] Brunner H, Graham Lomax K, Levy S. Half-life and safety of canakinumab in pediatric patients: Comment on the article by Ilowite et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(3): 857-858.
- [296] Hernández-Rodríguez J, Ruíz-Ortiz E, Tomé A i wsp. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(1): 9-15.
- [297] Boiu S, Neven B, Compeyrot-Lacassagne S i wsp. P03-018 diversity in presenting manifestations of AUTOINFL. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl.1).
- [298] Lachmann H, Lowe P, Offer M i wsp. Treatment of cryopyrin associated periodic fever syndrome with a long-acting fully human anti-IL-1beta monoclonal antibody (ACZ885). *Rheumatol.* 2009; 48(Supl.1): i115.
- [299] Rieber N, Brand A, Neri D i wsp. PReS-FINAL-2336: Induction of MDSCS in Muckle - Wells syndrome. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl.2): P326.
- [300] Rieber N, Brand A, Davide N i wsp. Induction of MDSC in Muckle - Wells syndrome. *Z Rheumatol.* 2013; 72:2(Supl.1): 94.
- [301] Rieber N, Brand A, Schäfer I i wsp. Pro- and anti-inflammatory cytokines and response to anti-IL1β treatment in pediatric and adult Muckle - Wells syndrome patients. *Z Rheumatol.* 2012; 71(Supl.2): 78.
- [302] Hansmann S, Zimmer C, Moll M i wsp. A refractory heterogeneous Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) phenotype related to V198M mutation responds to canakinumab - a case report. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1): P9.

Brak wnioskowanej technologii - zastosowania anakinry

- [303] Mane S, Casillas A. An adult with cold urticaria and systemic symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(5 Supl. 1): (A119).
- [304] Omenetti A, Antona R, Gallizzi R i wsp. Significance of I313V mutation of NLRP3 gene in two pediatric patients. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1):
- [305] Newell L, August S, Foria V i wsp. Lifelong urticaria and multiple unexplained systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36(4): 431-433.

Brak wyodrębnienia wyników po zastosowaniu anakinry/kanakinumabu w analizowanej populacji

- [306] Endres T, Hofer F, Goldbach-Mansky R i wsp. PW02-040 low-penetrance NLRP3 variants. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A181/ *Arthritis Rheum.* 2013; 65(Supl. 10): S513.
- [307] Pastore S, Paloni G, Gattorno M i wsp. PReS-FINAL-2240: Serum amyloid protein a concentration in CAPS patients treated with anti IL1B. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 2): P230.
- [308] Bujan Rivas S, Arostegui JJ, Martinez Valle F i wsp. Biological therapy for autoinflammatory disorders: Single center experience in adult patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Supl. 3): A326/*Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl. 1): A212.
- [309] Pastore S, Paloni G, Caorsi R i wsp. Serum amyloid protein A concentration in cryopyrin-associated periodic syndromes patients treated with interleukin-1 beta antagonist. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(4 Supl 84): S63-66.
- [310] Boiu S, Neven B, Compeyrot-Lacassagne S i wsp. Diversity in clinical manifestations of autoinflammatory syndromes. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl. 1): P306.
- [311] Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A i wsp. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(3): 603-610.
- [312] Parker T, Keddie S, Kidd D i wsp. Neurology of the cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *Eur J Neurol.* 2016 Mar 2.
- [313] Boiu S, Neven B, Compeyrot-Lacassagne S i wsp. Diversity in clinical manifestations of autoinflammatory syndromes in a french paediatric rheumatology referral center. *Ann Rheum Dis.* 2013; 71(Supl.3): 706.
- [314] Von Seheven-Gête A, Von LaerTschudin L, Jeanneret C i wsp. Role of biological agents in auto-inflammatory disease in children. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(2): 408.

- [315] Pastore SI-I, Tommasini A, Borghini S i wsp. Somatic mosaicism of CIAS1/NLRP3 gene in two patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12(Supl. 1): P84.

Opisy przypadków z zastosowaniem kanakinumabu dotyczące 1-3 pacjentów

- [316] Scarpioni R, Cantarini L, Lazzaro A i wsp. Interleukin-1-receptor antagonist canakinumab may ameliorate renal function in patients with chronic kidney disease and secondary amyloidosis (AA) in the muckle - wells syndrome. *Nephrol Dial Transplantation.* 2012; 27(Supl.2): ii192-ii193.
- [317] Hirano M, Seguchi J, Yamamura M i wsp. Successful resolution of stromal keratitis and uveitis using canakinumab in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, and articular syndrome: a case study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2015; 5(1): 34.
- [318] Endo K, Suzuki A, Sato K i wsp. Sudden cardiac arrest secondary to cardiac amyloidosis in a young woman with cryopyrin-associated periodic syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015; pii: bcr2015209468.
- [319] Kanariou M, Tantou S, Varela I i wsp. Successful management of cryopyrin-associated periodic syndrome with canakinumab in infancy. *Pediatrics.* 2014; 134(5): e1468-1473.
- [320] Kanariou M, Petropoulou C, Varela I i wsp. Successful management of a neonatal - onset multisystem inflammatory disease (nomid) case with anti-IL-1B moab (canakinumab/ ilaris) administration starting at the 70th day of life. *J Clin Immunol.* 2012; 32(Supl.1): S169.
- [321] Espandar L, Boehlke CS, Kelly MP. First report of keratitis in familial cold autoinflammatory syndrome. *Can J Ophthalmol.* 2014; 49(3): 304-306.
- [322] Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L i wsp. Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(7): 1311-1316.
- [323] Tsatsos M, Hawkin PN, Hossain P. Corneal response to canakinumab in cryopyrin associated periodic fever syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(8): 1081-1082.
- [324] Mueller SM, Itin P, Haeusermann P. Muckle-Wells syndrome effectively treated with canakinumab: is the recommended dosing schedule mandatory? *Dermatology.* 2011; 223(2): 113-118.
- [325] Kortus-Götze B, Hoyer J. Anti-IL1 β -monoclonal antibody in a patient with muckle - wells syndrome and renal transplantation-five years experience. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1).
- [326] Kilic SS, Cekic S. A large family having Muckle Wells Syndrome. *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1).
- [327] Tsinti M, Dermentzoglou V, Tsitsami E. Safe and effective canakinumab-treatment of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)/ chronic infantile neurologic cutaneous and articular (CINCA). *Pediatr Rheumatol.* 2015; 13(Supl.1): P209.
- [328] Esty B, Firszt R. Resolution of treatment-resistant recurrent aphthous stomatitis with colchicine in a patient with muckle - wells syndrome: A case report. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:2(Supl.1).
- [329] Hayama K, Ozaki-Hata Y, Kitamura N i wsp. A case of muckle - wells syndrome diagnosed in middle age. *J Dermatol.* 2014; 41(Supl.1): 71.
- [330] Grein IHR, Meneghetti TC, Pelajo CF i wsp. Canakinumab for the treatment of different refractory autoinflammatory disorders. *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12(Supl.1).
- [331] Garriga Baraut T, Vilá B, Blasco C i wsp. Not all urticaria is allergy. A case report. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69(Supl.99): 419.
- [332] Endo K, Suzuki A, Suzuki T i wsp. Ventricular fibrillation in a young woman with cryopyrin-associated periodic syndrome. *Eur Heart J.* 2014; 35(Supl.1): 1215.
- [333] Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L i wsp. Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle - Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(7): 1311-1316.

- [334] Espandar L, Boehlke CS, Kelly MP. First report of keratitis in familial cold autoinflammatory syndrome. *Can J Ophthalmol.* 2014; 49(3): 304-306.
- [335] Shinar Y, Breuer G, Livneh A i wsp. P02-033-CAPS diagnosis and treatment in an Israeli family. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl.1).
- [336] Kortus-Götze B, Hoyer J. P02-028-Muckle - Wells syndrome and renal transplantation. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl.1).
- [337] Zakalka M, Koutourli K, Michailidou M i wsp. Successful administration of canakinumab in adult patients with autoinflammatory syndrome resistant to previous treatment. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Supl.3).
- [338] Ghosh S, Morali-Karzei N, Niehues T i wsp. Continuous remission in two children suffering from cryopyrin - associated periodic syndrome after introduction of canakinumab. *Z Rheumatol.* 2012; 71(Supl.2): 72.
- [339] Kai A, Lawlor F, Lachmann H i wsp. Familial cold autoinflammatory syndrome treated with canakinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66:4(Supl.1): AB94.
- [340] Hansmann S, Zimmer C, Moll M i wsp. A refractory heterogeneous Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) phenotype related to V198M mutation responds to canakinumab - a case report. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(Supl.1).
- [341] Krause K., Mauer M. A case of systemic inflammatory disease with a diagnostic delay of 60 years. *Z Rheumatol* 2011; 70(Supl.1): 5.
- [342] Newell L, August S, Foria V i wsp. Lifelong urticaria and multiple unexplained systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36(4): 431-433.
- [343] Calvo I, Lopez B, Marco A i wsp. Treatment with antagonists IL-1 In those patients with autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(2): 434.
- [344] Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A i wsp. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology.* 2010; 74(16): 1267-1270.
- [345] Kortus-Götze B, Hoyer J. Successful renal transplantation in Muckle-Wells syndrome treated with anti-IL-1 β -monoclonal antibody. *NDT Plus.* 2011; 4(6): 404-405.
- [346] Fernandez-Silveira L, González-Fernández MI, López-Montesinos B i wsp. Infectious adverse effects during treatment with IL-1 inhibitors in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases. *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12(Supl.1).

Ocena parametrów farmakokinetycznych po zastosowaniu kanakinumabu

- [347] Gautier A, Lowe P, Skerjanec A i wsp. P02-026-Model-based characterization of the PKPD relationship for canakinumab in CAPS: A step towards personalized. *Pediatr Rheumatol.* 2013; 11(Supl.1): A133.
- [348] Gautier A, Lowe P, Skerjanec A i wsp. Model-based pharmacokinetics of canakinumab and pharmacodynamics of IL-1beta binding in cryopyrin associated periodic syndromes, a step towards personalized medicine. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(Supl.10): S509-S510.

Brak dostępu do pełnego tekstu

- [349] Berden U, Toplak N, Debeljak M i wsp. Neonatal onset multisystem inflammatory disease (Nomid): Case report. *Zdrav Vestn.* 2016; 85(1): 66-73.

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [350] Diasio RB. Principles of drug therapy. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders; 2011:124-132.
- [351] Ombrello AK, Barron KS, Hoffmann PM i wsp. An escalating dose of anakinra in patients with autoinflammatory disease is a safe and reasonable therapeutic option. *Arthritis and Rheumatism.* 2013; 65(Suppl. 10): S509.

- [352] Analiza Problemu Decyzyjnego 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.
- [353] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris[®].
- [354] Strolin BM, Whomsley R, Baltés EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005; 1: 447–471.
- [355] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl (stan na: sierpień 2016).
- [356] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane-handbook.org, (stan na: sierpień 2016).
- [357] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
- [358] Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- [359] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*, 2008. [dostęp do wersji drukowanej].
- [360] Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1beta in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(2):314-324.
- [361] Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR i wsp. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1{beta}-induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(2): 114-122.
- [362] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [363] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336(7651):995-998.
- [364] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328(7454):1490.
- [365] Opoka-Winiarska W, Postępski J, Olesińska E. Zespoły autozapalne zależne od białka kriopiryny. *Przegląd Reumatologiczny*. 2009; 5(28): 3-6. http://www.przegladreumatologiczny.pl/zespoly_autozapalne_zalene_od_biaka_kriopiryny (stan na: sierpień 2016).
- [366] Sokalska-Jurkiewicz M. Zespół Mucle'a-Wellsa. *Przegląd Reumatologiczny*. 2010; 6(35): 9. http://www.przegladreumatologiczny.pl/zesp_muckles-wellsa (stan na: sierpień 2016).
- [367] Okresowe Zespoły Zależne Od Kriopiryny (CAPS). Wersja 2016.
- [368] Hoffman HM. Riloncept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(4):519-531.
- [369] 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).
- [370] Opinia eksperta dla Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, sierpień 2016.
- [371] Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4(1):34-42.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



- [372] ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J i wsp. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(9):1636-1644.
- [373] 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.* 2015 Oct 9. pii: S0482-5004(15)00133-3.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania anakinry i kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg.	40
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>): Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6] i Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11].	46
Tabela 3. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome, MWS</i>) [1].	49
Tabela 4. Tabela 5. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome, MWS</i>) [5].	50
Tabela 6. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [7]**.	52
Tabela 7. Profil bezpieczeństwa anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome, MWS</i>) [1].	53
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID/CINCA</i>): Goldbach-Mansky 2006 [12], Sibley i wsp. 2012 [15], [16] oraz Neven i wsp. 2010 [26].	56
Tabela 9. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) [12].	58
Tabela 10. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) [15].	62
Tabela 11. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) [23], [24].	64
Tabela 12. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) [26]*.	67
Tabela 13. Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) [12].	70
Tabela 14. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) [15].	71
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) [16].	73
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) – ciężkie działania niepożądane [16].	74
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) – reakcje w miejscu podania [16]. .	75
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID</i>) – infekcje [16].	76
Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu dotyczącym zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome, MWS</i>): Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27].	78
Tabela 20. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome, MWS</i>) [27].	80
Tabela 21. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome, MWS</i>) [27].	84
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome, MWS</i>) [27].	86
Tabela 23. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS</i>): Hoffman i wsp. 2004 [28], Ross i wsp. 2008 [29].	88
Tabela 24. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS</i>) [28].	89
Tabela 25. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS</i>) [29].	91
Tabela 26. Skuteczność kliniczna długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS</i>) [29].	92
Tabela 27. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>): Lepore i wsp. 2010 [30], Leslie i wsp. 2006 [33], Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34].	96
Tabela 28. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) – CINCA/NOMID i MWS [30].	98
Tabela 29. Dawki anakinry stosowane w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) – CINCA/NOMID i MWS [30].	100

Tabela 30. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [33].	102
Tabela 31. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) – funkcje nerek u pacjentów z amyloidozą [33].	103
Tabela 32. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [34].	104
Tabela 33. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u pacjentek w ciąży [40].	105
Tabela 34. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u pacjentek w ciąży [40].	106
Tabela 35. Skuteczność kliniczna anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u pacjentek w ciąży [40].	107
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [30].	108
Tabela 37. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu dotyczącym zastosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [41].	110
Tabela 38. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [41], [42].	112
Tabela 39. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) – wpływ na jakość życia chorych [42], [45].	116
Tabela 40. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) – wpływ na jakość życia chorych [47]-[49].	117
Tabela 41. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [41], [43].	118
Tabela 42. Charakterystyka badań obserwacyjnych/opisowych (serie przypadków) włączonych do oceny efektywności kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>).	121
Tabela 43. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach obserwacyjnych/opisowych (serie przypadków), dotyczących zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7], [50], [64], [67], [71], [72], [76].	122
Tabela 44. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [50], [52].	126
Tabela 45. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [50].	127
Tabela 46. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) – ocena jakości życia [62].	129
Tabela 47. Dawkowanie kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [50].	129
Tabela 48. Dawkowanie kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [50].	129
Tabela 49. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [64].	130
Tabela 50. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID</i>) [72]*.	131
Tabela 51. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [76].	132
Tabela 52. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [67].	133
Tabela 53. Skuteczność kliniczna stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [71]*.	135
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [50]*.	137
Tabela 55. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [64].	139
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [72].	139
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [76]#.	141
Tabela 58. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [67].	142
Tabela 59. Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [71].	142
Tabela 60. Charakterystyka badań klinicznych wykorzystanych do zestawienia danych dotyczących efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>).	143
Tabela 61. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach wykorzystanych do zestawienia danych dotyczących efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>).	144

Tabela 62. Zestawienie danych dotyczących skuteczności klinicznej anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS).....	146
Tabela 63. Profil bezpieczeństwa anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS)*#.....	148
Tabela 64. Charakterystyka badań opisowych (serie przypadków) o niskiej wiarygodności dotyczących stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> , CAPS [79]-[87]).....	152
Tabela 65. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> , CAPS [80]).....	155
Tabela 66. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) [81].....	156
Tabela 67. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> , CAPS [82]).....	157
Tabela 68. Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> , CAPS [85]).....	158
Tabela 69. Wpływ na płodność stosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) [87].....	160
Tabela 70. Działania niepożądane raportowana podczas stosowania anakinry [243].	165
Tabela 71. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; CINCA/NOMID) [246].	172
Tabela 72. Profil bezpieczeństwa anakinry (obejmujący również okresowe zespoły zależne od kriopiryny, CAPS) [34].....	173
Tabela 69. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu 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. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS).	224
Tabela 70. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu 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. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS); data ostatniego wyszukiwania: 26.08.2016 rok.	225
Tabela 71. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu 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. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS); data ostatniego wyszukiwania: 26.08.2016 rok.	228
Tabela 72. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) i kanakinumabu 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</i> ; CAPS).	234
Tabela 73. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) w porównaniu do kanakinumabu [1]-[4].	236
Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) w porównaniu do kanakinumabu [1].	238
Tabela 75. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) [5].	238
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) [5].	239
Tabela 77. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) w porównaniu do kanakinumabu [6].	241
Tabela 78. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; MWS) w porównaniu do kanakinumabu [6].	242
Tabela 79. Charakterystyka retrospektywnego badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu do anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7]-[11].	244
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu do anakinry w w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7]-[11].	245
Tabela 81. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (serie przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; CINCA/NOMID) [12]-[14].	246
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (serie przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; NOMID) [12]-[14].	247
Tabela 83. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (serie przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; CINCA/NOMID) [15]-[25].	249
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (serie przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; CINCA/NOMID) [15], [25], [23] (dane z ref. [15], jeśli nie zaznaczono inaczej).....	251

Tabela 85. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA</i>) [26].....	253
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA</i>) [26].	255
Tabela 87. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [27].	255
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [27].	257
Tabela 89. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS</i>) [28].....	258
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS</i>) [28].....	259
Tabela 91. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS</i>) [29].....	260
Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS</i>) [29].....	262
Tabela 93. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [30].	262
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [30].	264
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [30] (kontynuacja poprzedniej tabeli).	265
Tabela 96. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [31].	266
Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [31]*.	267
Tabela 98. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID</i>) [32].....	268
Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID</i>) [32].	269
Tabela 100. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [33].	270
Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [33].	272
Tabela 102. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) oraz niezarejestrowanych wskazań [34]-[38].....	273
Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) oraz niezarejestrowanych wskazań [34]-[38] *.	275
Tabela 104. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [39].	275
Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [39].	277
Tabela 106. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>), u pacjentek będących w ciąży [40].	278
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>), u pacjentek będących w ciąży [40].	279
Tabela 108. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [41]-[49].	281
Tabela 109. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [41]-[49]*.	282
Tabela 110. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [50]-[63].....	284

Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [50]-[63].	285
Tabela 112. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [64]-[66]*.	287
Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [64]-[65].	289
Tabela 114. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [67]-[70].	290
Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu j w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [67]-[70].	291
Tabela 116. Charakterystyka badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [71].	292
Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w ramach praktyki klinicznej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [71].	293
Tabela 118. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA</i>) [72]-[75].	295
Tabela 119. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA</i>) [72]-[75].	296
Tabela 120. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [76]-[78].	299
Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [76]-[78].	300
Tabela 122. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [79].	301
Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [79]*.	303
Tabela 124. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [80].	304
Tabela 125. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [80].	305
Tabela 126. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [81].	305
Tabela 127. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [81].	307
Tabela 128. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [82].	308
Tabela 129. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [82].	309
Tabela 130. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID</i>) [83].	309
Tabela 131. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID</i>) [83].	311
Tabela 132. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [84].	312
Tabela 133. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [84].	313
Tabela 134. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [85].	314
Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [85] (podana dla pacjentów leczonych anakinrą).	315
Tabela 136. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [86].	316
Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [86].	318
Tabela 138. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [87].	319
Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [87]*.	320
Tabela 140. Charakterystyka badań nieopublikowanych [238], [239], [240], [241], [242].	321

Tabela 141. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg – populacja pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>).....	324
Tabela 142. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg – populacja pacjentów z zespołami zależnymi od kriopiryny ogółem (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>).	342
Tabela 143. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg – populacja pacjentów z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS</i>).	368
Tabela 144. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg – populacja pacjentów z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID</i>).	372
Tabela 145. Badania kohortowe/opisowe o niższej wiarygodności (opisane jedynie w postaci abstraktów) dotyczące stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>).	405
Tabela 146. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	414
Tabela 147. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49].	417
Tabela 148. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przepracowany jedynie dla badań z grupą kontrolną).	419
Tabela 149. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	421
Tabela 150. Ocena jakości danych z prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) w porównaniu do kanakinumabu [1]-[4]. ..	423
Tabela 151. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [5].	423
Tabela 152. Ocena jakości danych z prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) w porównaniu do kanakinumabu [6].	423
Tabela 153. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania obserwacyjnego z historyczną grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7]-[11].	423
Tabela 154. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID</i>) [12]-[14].	423
Tabela 155. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID</i>) [15]-[25].	423
Tabela 156. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA</i>) [26].	423
Tabela 157. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells Syndrome; MWS</i>) [27].	424
Tabela 158. Ocena jakości danych z prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS</i>) [28].	424
Tabela 159. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS</i>) [29].	424
Tabela 160. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [30].	424
Tabela 161. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [31].	424
Tabela 162. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID</i>) [32].	425
Tabela 163. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [33].	425
Tabela 164. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) oraz niezarejestrowanych wskazań [34]-[38].	425
Tabela 165. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) [39].	425
Tabela 166. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>), u pacjentek będących w ciąży [40].	425

Tabela 167. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS) [41]-[49].	425
Tabela 168. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [50]-[63].	426
Tabela 169. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [64]-[66].	426
Tabela 170. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [67]-[70].	426
Tabela 171. Ocena jakości danych z badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [71].	426
Tabela 172. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; NOMID/CINCA) [72]-[75].	426
Tabela 173. Ocena jakości danych z badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [76]-[78].	426
Tabela 174. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*	427
Tabela 175. Opis skali GRADE.	428
Tabela 176. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	428
Tabela 177. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	428
Tabela 178. Formularz ekstrakcji danych z badań.	428

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; CAPS).	230
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących porównania efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) anakinry (produkt leczniczy Kineret [®]) z kanakinumabem 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</i> ; CAPS).	231
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kanakinumabu stosowanego 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</i> ; CAPS).	232

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret® (anakinra), w leczeniu 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). 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) [249].

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [355] i *Cochrane Collaboration* [356] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [357]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (Ł.K., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 15.03.-23.03.2016 roku, aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 26.08.2016. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH I BADAŃ PIERWOTNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych), a także pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 73. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu 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*).

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) OR CAPS OR Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome) OR FCAS1 OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1) OR FCAS OR (Familial Cold Urticaria) OR (Familial Cold Urticarias) OR (Muckle-Wells Syndrome) OR (Muckle Wells Syndrome) OR MWS OR (Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndrome) OR (Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome) OR (Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndromes) OR (UDA Syndrome) OR (UDA Syndromes) OR (Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome) OR CINCA OR (CINCA Syndrome) OR (Prieur-Griscelli Syndrome) OR (Prieur Griscelli Syndrome) OR (Prieur-Griscelli Syndromes) OR (Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset) OR NOMID OR (Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome) OR (Chronic Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome) OR (Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome) OR (IOMID Syndrome) OR (IOMID Syndromes) OR IOMID</i>
AND	
Technologia wnioskowana (anakinra)	<i>Kineret OR Anakinra OR (Synergen Brand of Anakinra) OR (Anakinra Synergen Brand) OR (Amgen Brand of Anakinra) OR (Anakinra Amgen Brand) OR (Urine-Derived IL1 Inhibitor) OR (Urine Derived IL1 Inhibitor) OR (IL1 Febrile Inhibitor) OR (Interleukin 1 Inhibitor, Urine) OR (Urine IL-1 Inhibitor) OR (IL 1 Inhibitor, Urine) OR IL-1Ra OR Anril OR (recombinant interleukin 1 receptor antagonist) OR (recombinant interleukin 1 receptor blocker)</i>
AND	
Komparator I (technologia opcjonalna) kanakinumab	<i>Canakinumab OR (acz 885 OR acz885) OR Ilaris</i>
Komparator II (technologia opcjonalna) najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub placebo	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Słowa kluczowe	
Metodyka badania - opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badań ze względu na relatywnie niewielką liczbę wyników wyszukiwania dla problemu zdrowotnego i interwencji wnioskowanej. Pozwala to na odszukanie wszystkich rodzajów badań, również tych o najniższej wiarygodności (opisy przypadków, opisy serii przypadków).</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu 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*); data ostatniego wyszukiwania: 26.08.2016 rok.

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) OR CAPS ^{1,3} 'cryopyrin'/exp OR cryopyrin AND associated AND periodic AND syndromes OR ('cryopyrin associated' AND periodic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR ('cryopyrin associated' AND periodic AND syndromes) OR caps ²	9 833	9 532	2 656
#2	Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies ^{1,3} cryopyrinopathy OR cryopyrinopathies ²	407	69	0
#3	(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome) OR FCAS1 OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1) OR FCAS ^{1,3} familial AND ('cold'/exp OR cold) AND autoinflammatory AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR (familial AND 'cold induced' AND autoinflammatory AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR (familial AND ('cold'/exp OR cold) AND induced AND autoinflammatory AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR fcas1 OR (familial AND ('cold'/exp OR cold) AND autoinflammatory AND ('syndrome'/exp OR syndrome) AND 1) OR fcas ²	506	596	8
#4	(Familial Cold Urticaria) OR (Familial Cold Urticarias) ^{1,3} familial AND ('cold'/exp OR cold) AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR (familial AND ('cold'/exp OR cold) AND urticarias) ²	466	516	2
#5	(Muckle-Wells Syndrome) OR (Muckle Wells Syndrome) OR MWS ^{1,3} 'muckle wells'/exp OR 'muckle wells' AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR (muckle AND wells AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR mws ²	1 381	1 793	55
#6	(Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndrome) OR (Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome) OR (Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndromes) OR (UDA Syndrome) OR (UDA Syndromes) ^{1,3} 'urticaria deafness amyloidosis' AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR ('urticaria'/exp OR urticaria AND ('deafness'/exp OR deafness) AND ('amyloidosis'/exp OR amyloidosis) AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR ('urticaria deafness	470	735	3

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	amyloidosis' AND syndromes) OR (uda AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR (uda AND syndromes) ²			
#7	(Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome) OR CINCA OR (CINCA Syndrome) ^{1,3} chronic, AND infantile, AND neurological, AND cutaneous, AND articular AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR 'cinca'/exp OR cinca OR ('cinca'/exp OR cinca AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) ²	900	1 587	16
#8	(Prieur-Griscelli Syndrome) OR (Prieur Griscelli Syndrome) OR (Prieur-Griscelli Syndromes) ^{1,3} 'prieur griscelli' AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR (prieur AND griscelli AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR ('prieur griscelli' AND syndromes) ²	396	8	0
#9	(Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset) OR NOMID ^{1,3} infantile AND onset AND multisystem AND inflammatory AND ('disease'/exp OR disease) OR (neonatal AND onset AND multisystem AND inflammatory AND ('disease'/exp OR disease)) OR (multisystem AND inflammatory AND disease, AND 'neonatal onset') OR 'nomid'/exp OR nomid ²	458	1 158	4
#10	(Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome) OR (Chronic Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome) OR (Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome) ^{1,3} chronic AND infantile AND neurologic, AND cutaneous, AND articular AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR (chronic AND neurologic, AND cutaneous, AND articular AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) OR (chronic AND neurologic AND cutaneous AND articular AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) ²	422	109	6
#11	(IOMID Syndrome) OR (IOMID Syndromes) OR IOMID ^{1,3} iomid AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR (iomid AND syndromes) OR iomid ²	389	4	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	11 505	12 182	2 728 ⁸
Technologia wnioskowana (anakinra)				
#13	Kineret ^{1,3} 'kineret'/exp OR kineret ²	4 399	5 797	12
#14	Anakinra OR (Synergen Brand of Anakinra) OR (Anakinra Synergen Brand) OR (Amgen Brand of Anakinra) OR (Anakinra Amgen Brand) ^{1,3} 'anakinra'/exp OR anakinra OR (synergen AND brand AND of AND ('anakinra'/exp OR anakinra)) OR ('anakinra'/exp OR anakinra AND synergen AND brand) OR (amgen AND brand AND of AND ('anakinra'/exp OR anakinra)) OR ('anakinra'/exp OR anakinra AND amgen AND brand) ²	4 875	5 906	122
#15	(Urine-Derived IL1 Inhibitor) OR (Urine Derived IL1 Inhibitor) OR (IL1 Febrile Inhibitor) ^{1,3} 'urine derived' AND il1 AND inhibitor OR ('urine'/exp OR urine AND derived AND il1 AND inhibitor) OR (il1 AND febrile AND inhibitor) ²	4 379	7	0
#16	(Interleukin 1 Inhibitor, Urine) OR (Urine IL-1 Inhibitor) OR (IL 1 Inhibitor, Urine) OR IL-1Ra ^{1,3}	6 760	14 046	477

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	'interleukin'/exp OR interleukin AND 1 AND inhibitor, AND ('urine'/exp OR urine) OR ('urine'/exp OR urine AND ('il 1'/exp OR 'il 1') AND inhibitor) OR (il AND 1 AND inhibitor, AND ('urine'/exp OR urine)) OR 'il 1ra'/exp OR 'il 1ra' ²			
#17	Antril ^{1,3} 'antril'/exp OR antril ²	4 378	10 544	0
#18	(recombinant interleukin 1 receptor antagonist) OR (recombinant interleukin 1 receptor blocker) ^{1,3} recombinant AND ('interleukin'/exp OR interleukin) AND 1 AND ('receptor'/exp OR receptor) AND antagonist OR (recombinant AND ('interleukin'/exp OR interleukin) AND 1 AND ('receptor'/exp OR receptor) AND blocker) ²	982	4 517	147
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7 296	21 342	638 ^{&}
Technologia opcjonalna (komparator I) - kanakinumab				
#20	Canakinumab ^{1,3} 'canakinumab'/exp OR canakinumab ²	302	1 553	79
#21	(acz 885 OR acz885) ^{1,3} acz AND 885 OR 'acz885'/exp OR acz885 ²	6	1 528	8
#22	Ilaris ^{1,3} 'ilaris'/exp OR ilaris ²	303	1 531	5
#23	#20 OR #21 OR #22	304	1 556	83 ^{&}
Anakinra: opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne [w tym badania do porównania z komparatorem II - najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub placebo]				
#24	#12 AND #19	166	690	20 ^{&}
#25	#24*	157	675	-
Kanakinumab: pierwotne badania kliniczne				
#26	#12 AND #23	83	489	12 ^{&}
#27	#26*	79	484	-
Anakinra vs kanakinumab				
#28	#19 AND #23	136	843	6 ^{&}
#29	#19 AND #23 AND #12	35	292	2 ^{&}
#30	#29*	33	290	-

* zastosowane filtry: **baza PubMed**, **baza Embase**: publikacje w językach: *English, German, French, Polish*. **Baza Cochrane** =
[&] *Word variations have been search.*

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania anakinry w leczeniu 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*).

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 75. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu 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); data ostatniego wyszukiwania: 26.08.2016 rok.

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Badania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	8
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	32
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	1 190
	#2	<i>(Kineret OR Anakinra OR Canakinumab) AND Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>	145
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	180
	#2	<i>(Kineret OR Anakinra OR Canakinumab) AND Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>	15
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	14
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	0
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	16
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	3
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	0
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	61
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR</i>	2

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



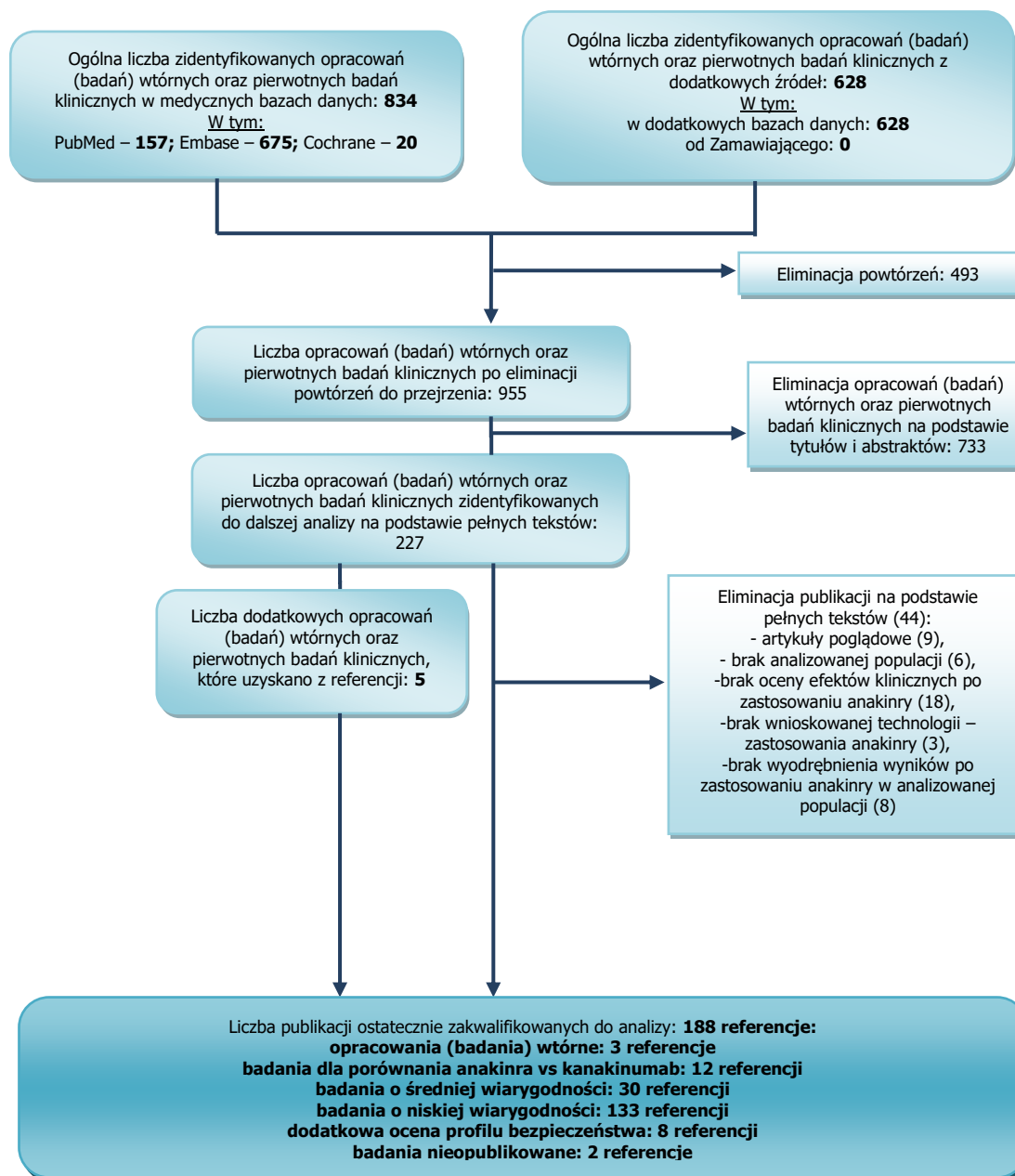
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Badania wtórne			
Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)		<i>Kanakinumab</i>	
Pierwotne badania kliniczne			
<i>Trip Database</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	779
	#2	<i>(Kineret OR Anakinra OR Canakinumab) AND Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>	184
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	143
<i>The American Autoimmune Related Diseases Association, http://www.aarda.org/</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	0
<i>Autoinflammatory Alliance, http://www.nomidalliance.org/connect_links.php</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	5
<i>Orphanet, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php</i>	#1	<i>Kineret OR Anakinra OR Canakinumab</i>	0

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

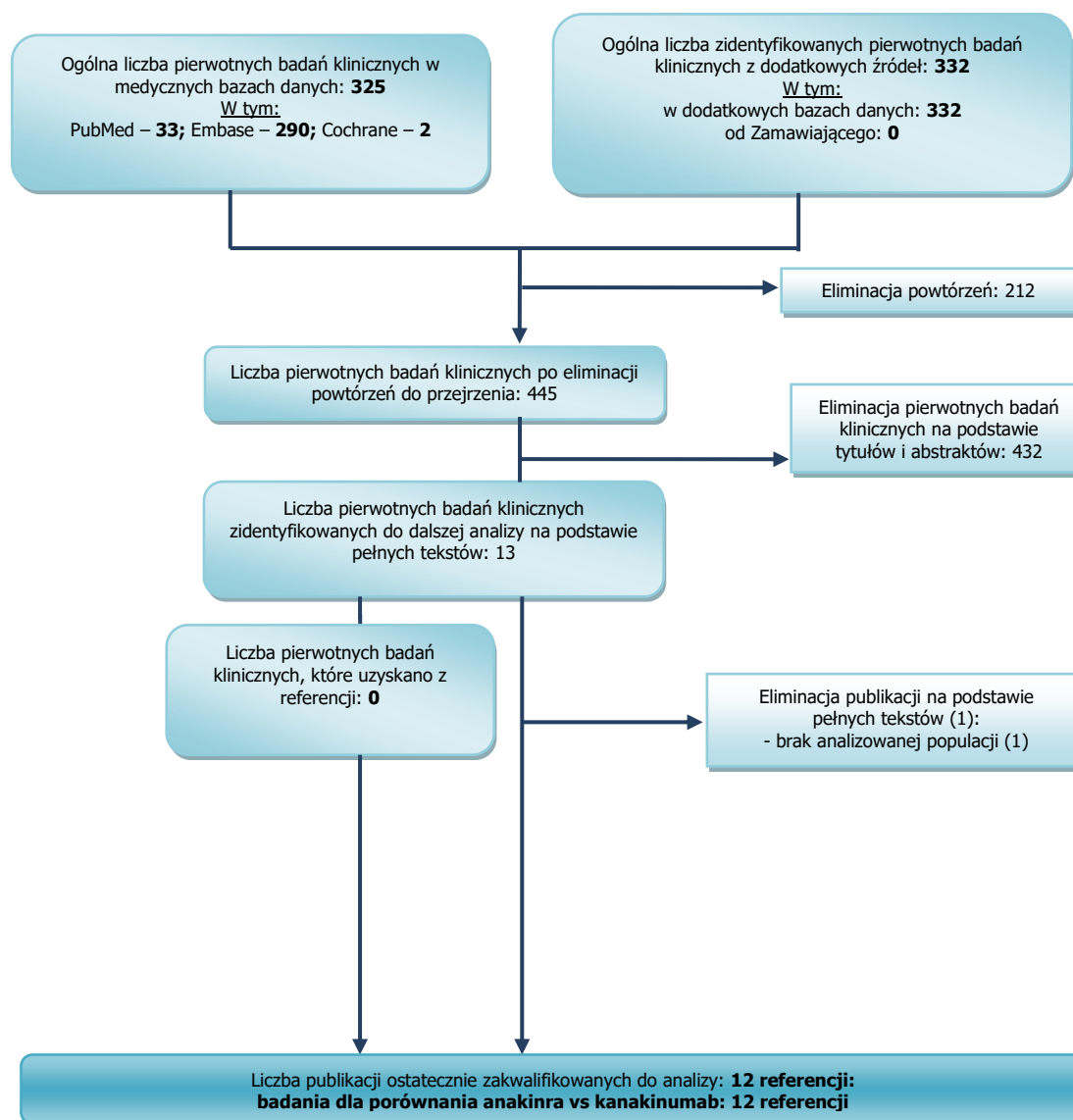
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących anakinry w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



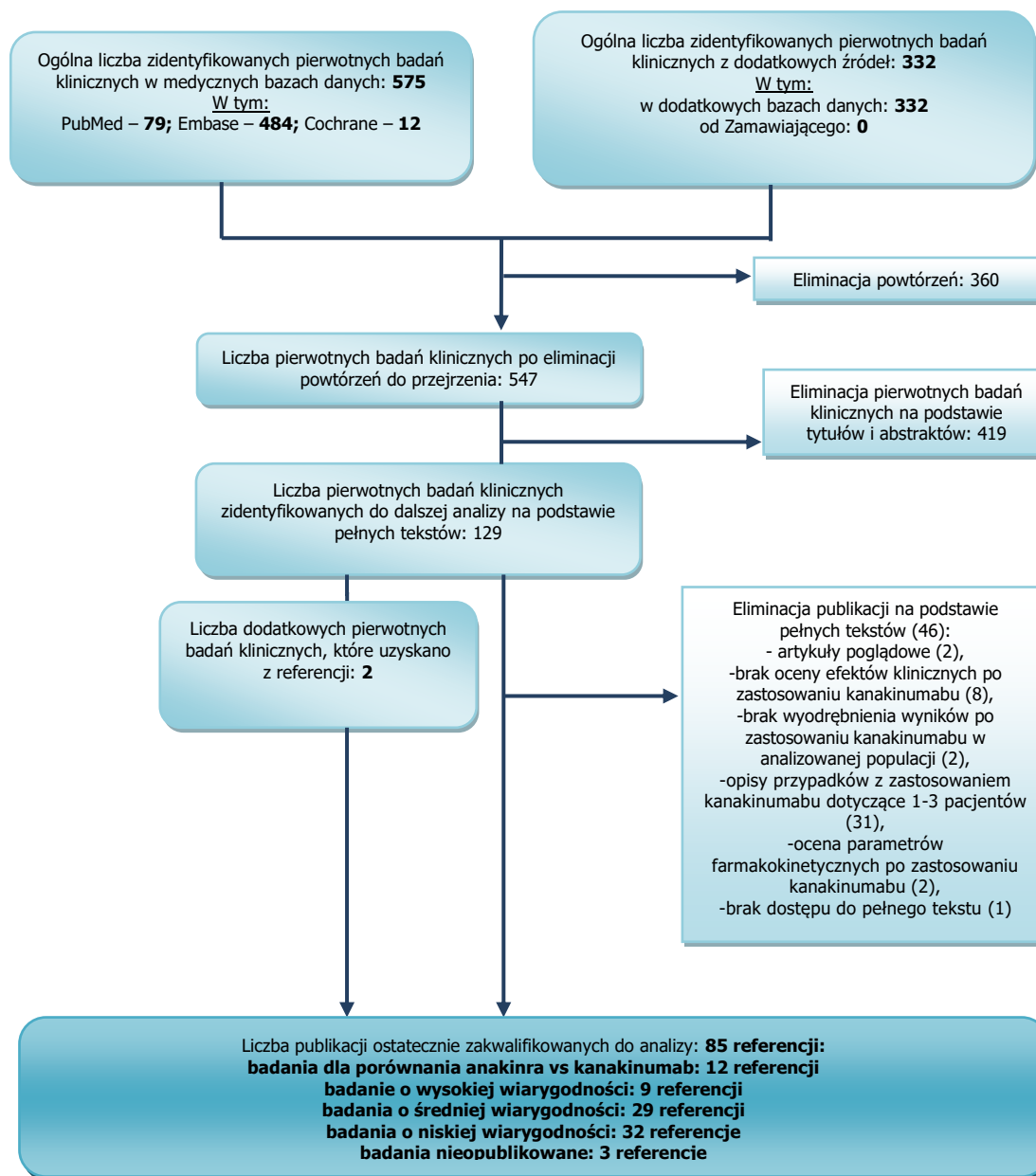
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania anakinry z kanakinumabem w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących porównania efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) anakinry (produkt leczniczy Kineret®) z kanakinumabem 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*).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących kanakinumabu w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kanakinumabu stosowanego 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*).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 2 opracowania (badania) wtórne – meta-analiza [257] oraz przegląd systematyczny [258]-[259],
- 13 badań o średniej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry (badania kohortowe z grupą kontrolną, badania opisowe (serie przypadków): [12]-[14], [15]-[25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34]-[38], [39], [40],
- 120 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry: 1 badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane jedynie w postaci abstraktu [119], 36 opisów serii przypadków poniżej 5 pacjentów: [79]-[94], [120]-[138], [163]-[164], [170]-[175]; 83 opisy pojedynczych przypadków: [95]-[118], [139]-[162], [165]-[169], [176]-[211],
- 8 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa anakinry [249], [250], [251], [252], [253], [254], [255], [256],
- 4 badania dotyczące bezpośredniego porównania stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji (badania o średniej i niskiej wiarygodności): [1]-[4], [13]; [5]; [6]; [7]-[11],
- 1. randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania kanakinumabu z placebo [41]-[49],
- 6 badań o średniej wiarygodności (opisy serii przypadków) dotyczących zastosowania kanakinumabu: [50]-[63], [64]-[66], [67]-[70], [71], [72]-[75], [76]-[78],
- 11 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania kanakinumabu (badania obserwacyjne i opisowe przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych): badania opisowe: [212]-[242], badanie obserwacyjne [243],
- 5 referencji dotyczących badań nieopublikowanych [244]-[248].

Nie odnaleziono badań o najwyższej wiarygodności (randomizowanych badań klinicznych) dotyczących zastosowania anakinry 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.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) 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 analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których anakinrę stosowano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 76. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) i kanakinumabu 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).

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Artykuły poglądowe	[260]-[270]
Brak analizowanej populacji	[271]-[276]
Brak oceny efektów klinicznych po zastosowaniu anakinry/kanakinumabu	[277]-[302]
Brak wnioskowanej technologii – zastosowania anakinry	[303]-[305]
Brak wyodrębnienia wyników po zastosowaniu anakinry/kanakinumabu w analizowanej populacji	[306]-[315]
Opisy przypadków z zastosowaniem kanakinumabu dotyczące 1-3 pacjentów	[316]-[346]
Ocena parametrów farmakokinetycznych po zastosowaniu kanakinumabu	[347]-[348]
Brak dostępu do pełnego tekstu	[349]

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra) oraz Ilaris® (kanakinumab) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [352].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 77. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) w porównaniu do kanakinumabu [1]-[4].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne, otwarte, kohortowe z grupą kontrolną, podtyp IIIA. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Niemczech. Czas badania: kwiecień 2004 – sierpień 2008. Sponsor: <i>Interdisciplinary Centre</i>	Pacjenci z aktywnym zespołem Muckle-Wellsa (MWS) oraz mutacją w genie <i>CIAS1</i> . Liczebność populacji ogółem: N= 26; grupa leczona anakinrą: N=12, grupa leczona kanakinumabem: N=14. Schemat podania: - anakinra w dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę wobec pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci	Okres leczenia i obserwacji: Okres leczenia: mediana: 12 miesięcy (zakres: 5-14) dla leczenia anakinrą i 11 miesięcy (zakres: 6-15) dla terapii kanakinumabem. Okres obserwacji: mediana: 52 miesięcy (zakres: 23-115), w grupie otrzymującej kanakinumab 50 miesięcy (zakres: 23-110).
		Oceniane punkty końcowe

<p><i>for Clinical Research at the University of Muenster (project Foe2/005/06), the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG project FO 354/2-2), and the Bundesministerium für Bildung und Forschung (project 01GM08100.</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: średnia GRADE: średnia</p>	<p>wstrzyknięcia podskórne. U dzieci z przewlekłą chorobą, dawka anakinry była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg.</p> <p>- kanakinumab w dawce 2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórne, co 8 tygodni. U chorych, którzy nie uzyskali remisji choroby w 8 dni od podania leku, kanakinumab był podawany w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAIDs), jeśli była taka konieczność.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych u pacjentów po krótkim okresie leczenia (14 dni dla anakinry i 8 dni dla kanakinumabu od rozpoczęcia leczenia) obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocenę remisji choroby (definiowaną jako ocena w skali DAS-MWS ≤5 oraz normalizacja poziomu białka C-reaktywnego i poziomu surowiczego amyloidu A), ○ ocenę nasilenia aktywności choroby w skali DAS-MWS, ○ ocenę markerów stanu zapalnego (ESR, CRP, SAA, S100A12), • ocena powyższych parametrów klinicznych i laboratoryjnych u pacjentów po długim okresie leczenia (ostania wizyta pacjenta), <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 		
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa, z aktywną chorobą i objawami klinicznymi wymagającymi interwencji medycznej, przyjmujący anakinrę lub kanakinumab, <ul style="list-style-type: none"> • obecność mutacji w genie <i>CIAS1</i>, • pisemna zgoda na sekwencjonowanie DNA w celu identyfikacji mutacji w genie <i>CIAS1</i>, • kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną. 		<ul style="list-style-type: none"> • równoczesne stosowanie czynników immunomodulacyjnych takich jak metotreksat, <ul style="list-style-type: none"> • wiek poniżej 3 lat lub powyżej 76 lat, • istnienie wcześniejszej infekcji lub poważnego schorzenia w tym choroby serca, ostatnio występujących infekcji, nazywania leków lub alkoholu, • przyjęcie szczepionki zawierającej żywe mikroorganizmy w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p>		
<p>Badanie kohortowe, otwarte, przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=16 – 10 pacjentów było analizowanych w ramach obydwu grup podczas ich leczenia anakinrą, a następnie kanakinumabem). Do badania włączono pacjentów w wieku 3-75 lat (grupa nie obejmowała więc niemowląt i małych dzieci). Pacjenci oraz wyniki oceny skuteczności ich leczenia anakinrą opisane zostały również w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27].</p>		

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) w porównaniu do kanakinumabu [1].

Cecha		Grupa badana (anakinra) N=12	Grupa kontrolna (kanakinumab) N=14
Wiek, mediana (zakres) [lata]	w momencie zdiagnozowania choroby	19,0 (3,0 - 65,5)	27,0 (3,0 - 72,0)
	w momencie rozpoczęcia terapii	21,0 (3,0 - 66,5)	29,0 (4,0 - 74,5)
Płeć, n (%)	żeńską	9 (75)	9 (64)
	męską	3 (25)	5 (36)
Mutacja <i>NLRP3</i> (podtyp), n (%)	E311K	7 (58)	10 (71)
	T348M	3 (25)	2 (14)
	V198M	2 (17)	2 (14)
Mediana okresu obserwacji, zakres [miesiące]		52 (23 - 115)	50 (23 - 110)

Tabela 79. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [5].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne, otwarte, kohortowe z grupą kontrolną, podtyp IIIA. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny. Czas badania: marzec 2004 – styczeń 2008. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -	Pacjenci z jednej rodziny z rozpoznaną mutacją E311K, wykazujący objawy kliniczne zespołu Muckle-Wellsa (MWS). Liczebność populacji ogółem: N= 13, pacjenci leczeni anakinrą (N=7), leczeni kanakinumabem (N=10) – 6 chorych zmieniło schemat leczenia i było analizowanych w obydwu grupach. Schemat podania: - anakinra w dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę wobec pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci	Okres leczenia i obserwacji: Nie podano.
		Oceniane punkty końcowe

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<p>Ocena w skali NOS: średnia GRADE: średnia</p>	<p>wstrzyknięcia podskórnego. U dzieci z przewlekłą chorobą, dawka anakinry była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg.</p> <p>-kanakinumab w dawce 2 mg/kg u pacjentów ważących <40 kg oraz 150 mg u pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, co 8 tygodni. U chorych, którzy nie uzyskali remisji choroby w 8 dni od podania leku, kanakinumab był podawany w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na zastosowane leczenie oceniana w skali MWS-DAS, • poziom białka C-reaktywnego (CRP), wskaźnika opadania erytrocytów (ESR) i surowiczego amyloidu A (SAA), <ul style="list-style-type: none"> • audiologiczna ocena słuchu.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z jednej rodziny z rozpoznaną mutacją E311K, wykazujący objawy kliniczne zespołu Muckle-Wellsa, • pisemna zgoda na sekwencjonowanie DNA w celu identyfikacji mutacji w genie <i>CIAS1</i>. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie podano.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie opisowe (seria przypadków) przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=13 pacjentów). Do badania włączono pacjentów z jednej rodziny z tą samą mutacją. Nie oceniano profilu bezpieczeństwa terapii.</p>		

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome, MWS*) [5].

Cecha	Pacjenci z mutacją E311K w genie <i>CIAS1</i> i objawami MWS N=13
Mężczyźni/kobiety	5/8
Stosunek płci	1:1,6

Wiek w momencie zdiagnozowania choroby, średnia (zakres) [lata]		37,8 (3,3-72,4)
N (%)		
Zmęczenie		13 (100)
Nawracająca gorączka		4 (31)
Ból głowy		7 (54)
Objawy oczne	ogółem	11 (85)
	zapalenie spojówek	10 (77)
	zapalenie błony naczyniowej oka	2 (15)
	obrzęk	0
	zapalenie nerwu wzrokowego	1 (8)
Odbiorcza utrata słuchu		12 (92)
Owrzodzenie jamy ustnej		6 (46)
Zapalenie osierdzia		3 (23)
Ból brzucha		4 (31)
Niewydolność nerek/białkomocz		10 (77)
Objawy mięśniowo-szkieletowe		11 (85)
Ból stawów		11 (85)
Zapalenie stawów		9 (69)
Ból mięśni		7 (54)
Objawy skórne		7 (54)
Wysypka rumieniowata		7 (54)
Pokrzywka wywołwana zimnem		0
Wskaźnik aktywności choroby (MWS-DAS)	średnia (zakres)	9,6 (4-14)
	łagodny	5 (38)
	poważny	8 (62)
Ocena dokonywana przez pacjenta w wizualnej skali analogowej	ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta (średnia±SD)	4,77 (2,2)
	ocena nastroju pacjenta (średnia±SD)	2,08 (0,49)
	ocena sprawności pacjenta (średnia±SD)	5,85 (2,15)
Ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza (średnia±SD)		5,85 (1,52)

Tabela 81. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) w porównaniu do kanakinumabu [6].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne, otwarte, kohortowe z grupą kontrolną, podtyp IIIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Niemczech.</p> <p>Czas badania: 2000 – 2008.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa (MWS) oraz mutacją w genie <i>CIAS1</i>.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 33 (nie podano liczebności pacjentów leczonych anakinrą i kanakinumabem).</p> <p>Schemat podania: - nie podano.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> nie podano.</p>
	Oceniane punkty końcowe	
	<ul style="list-style-type: none"> • ocena słuchu z zastosowaniem: audiometrii i analizy audiologicznej, • diagnostyka otoneurologiczna, • ocena szumów usznych. 	
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia

<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z objawami klinicznymi zespołu Muckle-Wellsa, • obecność mutacji w genie <i>CIAS1</i>, • pisemna zgoda na sekwencjonowanie DNA w celu identyfikacji mutacji w genie <i>CIAS1</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie kohortowe, otwarte, przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=33). W badaniu nie podano liczebności grup leczonych anakinrą i kanakinumabem (co uniemożliwiło dokonanie porównania pomiędzy analizowanymi lekami), schematu dawkowania oraz okresu leczenia i obserwacji. Oceniano wyłącznie zaburzenia słuchu, nie podano wyników dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych leków.</p>	

Tabela 82. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) w porównaniu do kanakinumabu [6].

Cecha		Grupa badana – wszyscy pacjenci (anakinra oraz kanakinumab); N=33
Wiek w momencie diagnozy, mediana (zakres) [lata]		35 (3 - 75)
Płeć (mężczyźni/kobiety), n		16/17
Rasa kaukaska, n (%)		33 (100)
Mutacja <i>CIAS1</i>, n (%)	ogółem	33 (100)
	A439V	14 (43)
	E311K	12 (36)
	V198M	4 (12)
	T348M	3 (9)
Objawy kliniczne u pacjentów z potwierdzoną mutacją w genie <i>CIAS1</i>; N=33		
Zmęczenie		33 (100)
Gorączka		5 (15)
Ból stawów		30 (91)
Wysypka rumieniowata		26 (79)
Zapalenie spojówek		24 (73)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Głuchota nerwowo-czuciowa	22 (67)
Ból głowy	22 (67)
Zapalenie stawów	18 (55)
Wrzody jamy ustnej	13 (39)
Pokrzywka wywoływana zimnem	13 (39)
Białkomocz	13 (39)
Ból brzucha	12 (36)
Ból mięśni	9 (27)
Zapalenie błony naczyniowej oka	11 (33)
Hematuria	4 (12)
Uszkodzenie nerek	3 (9)

Tabela 83. Charakterystyka retrospektywnego badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu do anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7]-[11].

Badanie Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11]	
Typ badania	Populacja
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne (kliniczno-kontrolne) z historyczną grupą kontrolną, wieloośrodkowe, podtyp IIIE.</p> <p>Ośrodki: 5 ośrodków.</p> <p>Czas badania: lipiec 2010-nie podano.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci dorośli i pediatryczni z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=13.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>- kanakinumab podawany w ramach praktyki klinicznej, w dawce będącej kontynuacją leczenia w ramach badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63]. Początkowy zakres dawek kanakinumabu wynosił od 2 do 6 mg/kg, podawanych co 8 tygodni w postaci wstrzyknięcia podskórnego, końcowy zakres dawek od 2 do 5,9 mg/kg co 4 do 10 tygodni. Końcowy zakres dawek anakinry wynosił od 0,66 do 2 mg/kg na dobę (20 do 100 mg/dobę).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.</p>
	<p>Okres badania i obserwacji</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie, • częściowa odpowiedź na leczenie, • brak odpowiedzi na leczenie, • audiologiczna ocena słuchu i ocena wzroku, <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia.
<p>Kryteria włączenia</p>	<p>Kryteria wykluczenia</p>
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> dorośli i pediatryczni pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS), uczestniczący wcześniej w badaniu Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63] (oraz jeden dodatkowy pacjent nie włączony do tego badania), leczeni kanakinumabem, <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie obserwacyjne (kliniczno kontrolne), retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, otwarte, przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=13). Nie podano wieku pacjentów włączonych do badania, oceniano niewielką liczbę punktów końcowych.	

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu do anakinry w w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7]-[11].

Pacjent	Fenotyp	Mutacja w genie <i>CIAS1</i>	Wiek rozpoczęcia choroby	Długość trwania terapii (miesiące)	Masa ciała (kg)	Dawka (mg/kg)	Dawka przypadająca na każde podanie (mg)	Częstotliwość podań kanakinumabu (tygodnie)	Odpowiedź na leczenie
1	CINCA/NOMID	N477K	narodziny	5	65	4,6	300	8	częściowa
2	CINCA/NOMID	F573S	narodziny	5	38	4,0	152	8	brak
3	CINCA/NOMID	negatywna	2 miesiące	5	50	6,0	300	8	częściowa
4	CINCA/NOMID	negatywna	narodziny	6	54	2,8	150	8	częściowa
5	MWS/CINCA/NOMID	D303N/V198M	1 tydzień	12	29	2,0	72	8	całkowita
6	MWS/CINCA/NOMID	T348M	6 miesięcy	11	85	3,5	300	8	częściowa
7	CINCA/NOMID	E304K	narodziny	12	78	3,8	300	8	częściowa
8	MWS	T348M	narodziny	12	63	2,4	150	8	częściowa
9	MWS	E525K	15 miesięcy	17	62	2,4	150	8	całkowita
10	MWS	D303N	3 tygodnie	20	37	2,0	74	8	całkowita
11	CINCA/NOMID	T348M	narodziny	15	23	2,0	46	8	częściowa
12	CINCA/NOMID	negatywna	narodziny	7	61	2,5	150	8	całkowita
13	MWS	V198M	9 lat	-	38	2,0	76	8	całkowita

Tabela 85. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [12]-[14].

Badanie Goldbach-Mansky 2006 [12]-[14]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 16 ośrodków klinicznych.</p> <p>Czas badania: wrzesień 2003 – lipiec 2004.</p> <p>Sponsor: <i>Intramural Research Program of the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases at the NIH.</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA) w wieku 4-32 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 18.</p> <p>Schemat podania: - anakinra w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawka była zwiększana do 2 mg/kg masy ciała/dobę w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na lek.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Część pacjentów przyjmowała niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; NSAIDs</i>), kortykosteroidy oraz leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs; DMARDs</i>) (patrz tabela poniżej).</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Faza główna – 3 miesiące, faza przedłużona 6 miesięcy.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna: ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>), • odpowiedź laboratoryjna: zmiany w stężeniu reaktantów ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP) i wskaźnika opadania erytrocytów (ESR), <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik opadania erytrocytów, • ocena stanu zdrowia/jakości życia w oparciu o ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>, • ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza i rodziców, <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej, <ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów laboratoryjnych, • pomiar wysokości i masy ciała, • audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku, • obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI),
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



		• profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA), <ul style="list-style-type: none"> wiek 4-32 lat, obecność jednego z dwóch objawów klinicznych: wysypka pokrzywkowa, zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego np. tarcza zastoinowa, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym, głuchota czuciowo-nerwowa lub przerost nasady dalszej kości udowej lub rzepki (uwidocznione na radiogramie), aktywna choroba pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków modyfikujących przebieg choroby lub kortykosteroidów. 		<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio licznej grupie osób (N=18). Do badania włączono tylko pacjentów w wieku 4-32 lat (grupa nie obejmowała więc niemowląt i małych dzieci). Krótki okres leczenia i obserwacji.		

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID*) [12]-[14].

Cecha		Grupa badana (anakinra) N=18
Wiek, (lata) [średnia±SD]		11,0±4,4
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	4-8	7 (39)
	9-12	6 (33)
	13-18	2 (11)
	≥18	3 (17)
Płeć, n (%)	kobiety	8 (44)
	mężczyźni	10 (56)
Rasa/grupa etniczna, n (%)	biała	11 (61)
	czarna	1 (6)
	hiszpańska	4 (22)
	azjatycka	1 (6)
	rodowici Amerykanie	1 (6)

Cecha		Grupa badana (anakinra) N=18
Mutacja w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i> , n (%)		12 (67)
Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i> ; DMARDs), n (%)	metotreksat	9 (50)
	etanercept	3 (17)
	talidomid	1 (6)
	kolchicina	2 (11)
Stosowanie doustnych kortykosteroidów, n (%)		11 (61)
Dawka doustnych kortykosteroidów (mg/kg/dobę) [średnia±SD]		0,85±0,7
Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs</i> ; NSAIDs), n (%)		12 (67)
Objaw kliniczny, n (%)	Tarcza zastoinowa	13 (72)
	Udar	4 (22)
	Napady padaczkowe	3 (17)
Podniesione ciśnienie śródczaszkowe (>180 mm słupa H ₂ O), n/N (%)		13/14 (93)
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych (białe krwinki >6 komórek/mm ³), n/N (%)		12/15 (80)
Funkcje poznawcze (IQ), n/N (%)*	bardzo niskie (<70)	6/17 (35)
	graniczne (70-79)	2 /17(12)
	poniżej średniej (80-89)	4/17 (24)
	średnie (90-109)	4 /17(24)
	powyżej średniej (110-119)	0
	wysokie (120-129)	1/17 (6)
Opóźnienie wzrostu (3 centyl), n (%)		14 (78)
Hiperosteoza, n (%)		11 (61)
Utrata słuchu, n (%)	znikoma (utrata -10 do 20 decybeli)	15 (83)
	łagodna (utrata >20 do ≤40 decybeli)	3 (17)
	średnia (utrata >40 do ≤70 decybeli)	4 (22)
	poważna (utrata >70 do <95 decybeli)	5 (28)
	prawie całkowita (≥95 decybeli)	4 (22)
Wysypka pokrzywkowa, n (%)		17 (94)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Cecha		Grupa badana (anakinra) N=18
Nieprawidłowości wykazane w obrazowaniu mózgu metodą MRI, n (%)^	wzmocnienie kontrastowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych (miękkiej i pajęczynówki)	8 (44)
	wzmocnienie kontrastowe opon mózgowo-rdzeniowych	5 (28)
	poszerzenie komór bocznych mózgu	8 (44)
	wzmocnienie kontrastowe ślimakowe	17 (94)
	przywarcie pajęczynówki	10 (67)

*Ocena funkcji poznawczych (przeprowadzona u 17 anglojęzycznych chorych) przy użyciu następujących standaryzowanych według wieku testów: ang. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition* (4 pacjentów), ang. *Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition* (8 pacjentów), ang. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition* (3 pacjentów), ang. *Vineland Adaptive Behavior Scales - Interview Edition* (2 pacjentów). ^wszyscy pacjenci mieli co najmniej jedną nieprawidłowość wykazaną w obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego.

Tabela 87. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [15]-[25].

Badanie Sibley i wsp. 2012 [15], [16], [25], Olivecrona 2013 [24]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne NIH (ang. <i>National Institutes of Health</i>) w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Czas badania: wrzesień 2003 – kwiecień-sierpień 2010.</p> <p>Sponsor: <i>Intramural Research</i></p>	<p>Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA) w wieku od 10 miesięcy do 42,2 lat [15], w wieku 0,7-46,3 lat [24].</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 26 [15], N=43 [16], [24].</p> <p>Schemat podania: - anakinra w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawka była stopniowo zwiększana o 0,5-1 mg/kg co 2 tygodnie w celu osiągnięcia ustąpienia klinicznych i laboratoryjnych objawów stanu zapalnego, dawka maksymalna wynosiła 5 mg/kg masy</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 36-60 miesięcy.</p>
		Oceniane punkty końcowe

<p><i>Program of the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH.</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>ciała/dobę.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Część pacjentów przyjmowała niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs</i>; NSAIDs), kortykosteroidy oraz leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>; DMARDs) (patrz tabela poniżej).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kliniczna odpowiedź na leczenie w ramach której analizowano: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocenę nasilenia objawów choroby przeprowadzaną przez pacjenta/rodziców w ramach codziennego zapisu symptomów związanych z CINCA/NOMID (ang. <i>Daily Diary</i>); dzienniczek choroby prowadzony był przez 70-80% dni leczenia, ○ ocenę stanu zdrowia/jakości życia w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ); wyższy wynik oznacza poważniejsze upośledzenie jakości życia, <ul style="list-style-type: none"> ○ ocenę bólu, ○ ogólną ocenę aktywności choroby w oparciu o skalę wizualną, • laboratoryjna odpowiedź na leczenie definowana była jako prawidłowy poziom białka C-reaktywnego (CRP ≤ 0,5 mg/dl); jako prawidłowe wartości uznawano również: wskaźnik opadania erytrocytów, ESR ≤ 25 mm/godz. oraz surowiczy amyloid A, SAA ≤ 10 mg/l, <ul style="list-style-type: none"> • pomiar wysokości i masy ciała, • uszkodzenia narządowe oraz stan zapalny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, <ul style="list-style-type: none"> • audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku, • obrazowanie mózgu metodą MRI, • profil bezpieczeństwa.
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 		
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA), • obecność co najmniej dwóch następujących objawów klinicznych: wysypka pokrzywkowa, zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego np. tarcza zastoinowa, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym, głuchota czuciowo-nerwowa lub przerost nasady dalszej kości udowej lub rzepki (uwidocznione na radiogramie), • u wszystkich pacjentów w momencie rozpoczęcia badania występowało obecne lub 		<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



wcześniejsze zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego i aktywna choroba definiowana przez występowanie codziennych objawów raportowanych przez pacjenta i podniesienie reaktantów ostrej fazy.
Komentarz i ograniczenia badania
Badanie opisowe (seria przypadków) przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N= 26 [15], N=43 [16], [24]). Maksymalny wiek leczonych chorych wynosił 46,3 lata. W badaniu nie podano tabelarycznego zestawienia wyników dla ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej, co uniemożliwia porównanie wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych.

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [15], [25], [24] (dane z ref. [15], jeśli nie zaznaczono inaczej).

Cecha		Grupa badana (anakinra) N=26
Wiek, (lata) [średnia±SD]	Ref [15]	11,53±9,12
	Ref [24]	10,3±10,4
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	0-3	4 (15)
	4-8	9 (35)
	9-12	5 (19)
	13-18	4 (15)
	≥19	4 (15)
Płeć, n (%)	kobiety	13 (50)
	mężczyźni	13 (50)
Rasa/grupa etniczna, n (%)	biała	17 (65)
	afroamerykanie	1 (4)
	hiszpańska	6 (23)
	azjatycka	1 (4)
	rodowici Amerykanie	1 (4)
Mutacja w genie <i>CIAS1</i> , n (%)		21 (81)

Cecha		Grupa badana (anakinra) N=26	
Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs; DMARDs</i>), n (%)	metotreksat	9 (35)	
	etanercept	3 (12)	
	talidomid	1 (4)	
	kolchicyna	2 (8)	
Stosowanie doustnych kortykosteroidów, n (%)		14 (54)	
Dawka doustnych kortykosteroidów (mg/kg/dobę) [średnia±SD]		0,85±1,11	
Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; NSAIDs</i>), n (%)		15 (58)	
Opóźnienie wzrostu (3 centyl), n (%)		16 (62)	
Zaangażowanie układu nerwowego ogółem, n (%)		18 (69)	
Zaangażowanie układu nerwowego, n (%)	udar	4 (15)	
	napady padaczkowe	5 (19)	
	IQ poniżej średniej ogółem (oceniane u 24 chorych)		14 (58)
	IQ poniżej średniej	bardzo niskie (<70)	6 (25)
		graniczne (70-79)	4 (17)
		poniżej średniej (80-89)	4 (17)
	uszkodzenie mózgu obrazowane metodą MRI ogółem		17 (65)
	uszkodzenie mózgu obrazowane metodą MRI	poszerzenie komór bocznych mózgu	11 (42)
		atrofia mózgu	4 (15)
		przywarcie pajęczynówki (oceniane u 22 chorych)	15 (68)
dren komorowo-otrzewnowy		2 (8)	
Uszkodzenie ucha wewnętrznego (utrata słuchu) ogółem, n (%)		18 (69)	
Uszkodzenie ucha wewnętrznego (utrata słuchu), n (%)	łagodna (utrata >20 do ≤40 decybeli)	5 (19)	
	średnia (utrata >40 do ≤70 decybeli)	7 (27)	
	poważna (utrata >70 do <95 decybeli)	4 (15)	
	prawie całkowita (≥95 decybeli)	2 (8)	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Cecha		Grupa badana (anakinra) N=26
Uszkodzenie oka ogółem, n (%)		20 (77)
Uszkodzenie oka, n (%)	atrofia nerwu wzrokowego (łagodna lub umiarkowana/poważna), n/n	6/3
	inne uszkodzenie*	15 (58)
	utrata wzroku	8 (31)
	ślepotą 20/200 (zdolność widzenia na odległość 20 stóp podczas gdy normalne oko widzi na odległość 200 stóp), liczba pacjentów/liczba oczu	3/5
	zawężenie pola widzenia (oceniano u 18 chorych)	12 (67)
Uszkodzenie kości, n (%)	przerost kości	10 (38)
	przykurcze stawów	18 (69)
	rozbieżności w długości kończyn	6 (23)

*inne uszkodzenia obejmowały: keratopatię pasmową u 3 chorych, zmętnienie przedniej części istoty właściwej rogówki u 6 chorych, zwiększony przepływ krwi przez siatkówkę w jednym oku, poskręcane naczynia krwionośne w 3 oczach, glejoza wokół głowy nerwu wzrokowego u 11 pacjentów.

Tabela 89. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA*) [26].

Badanie Neven i wsp. 2010 [26]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne, opisowe, (seria przypadków) podtyp IVC. Ośrodki: 2 ośrodki kliniczne we Francji. Czas badania: czerwiec 2007 – brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -	Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA) w wieku od 3 miesięcy do 20 lat. Liczebność populacji ogółem: N= 10. Schemat podania: - anakinra w dawce od 1 do 3 mg/kg masy ciała/dobę u starszych pacjentów i 6 do 10 mg/kg masy ciała/dobę u dwóch młodszych chorych. Terapie dodatkowe:	Okres leczenia i obserwacji: 26-42 miesięcy. Oceniane punkty końcowe

<p>Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>Dwóch pacjentów przyjmowało codziennie profilaktyczną dawkę antybiotyków z powodu wysokich dawek anakinry i młodego wieku (3 i 4 miesiące odpowiednio).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstotliwość i nasilenie następujących objawów choroby: wysypka, gorączka, ból lub zapalenie stawów, ból głowy przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, • zmiany w stężeniu reaktantów ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnika opadania erytrocytów (ESR), <ul style="list-style-type: none"> • audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku, • obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego, • ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (poziom białka, liczba komórek), <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA), leczeni anakinrą przed czerwcem 2007 roku w 2 ośrodkach klinicznych we Francji, • pisemna zgoda na zastosowanie anakinry, wówczas nie zarejestrowanej w leczeniu CAPS. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na małą liczebną grupie osób (N=10). Ocena efektywności klinicznej dokonywana była retrospektywnie. Maksymalny wiek analizowanych pacjentów wynosił 20 lat, włączono też bardzo małe niemowlęta (w wieku około 3 miesięcy). Badanie przeprowadzono w 2 ośrodkach we Francji. W badaniu nie podano wartości liczbowych dla części ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej, co uniemożliwia porównanie wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych.</p>		

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA*) [26].

Punkt końcowy	Pacjent									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wiek [lata]	19,8	19,3	16,8	16,0	13,5	9,6	7,5	6,0	0,25	0,35
Mutacja genu <i>CIAS1</i>	M662T	T436N	D303N	I334V	T436N	-	V351M	H358R	T436P	D303H
Wysypka	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Gorączka	++	+++	++	+	++	+++	+	+++	++	+
Ból głowy	+++	+++	+++	+++	+	+++	-#	+++	+++	+++
Osteoartropatia przerostowa	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Opóźnienie umysłowe	-	+++	-	++	-	++	+	+++	-	-
Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	++	++	++	+++	++	++	-#	+++	-	-
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	+	+	+	+	+	+	+#	+	+	+
Utrata słuchu	++	++	++	+++	+	-	+	++	-	-
Niski wskaźnik masy ciała (BMI)	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+

+ - sporadycznie; ++ - raz w tygodniu; +++ - codziennie; # - w wieku 2 lat umieszczono dren do jamy brzusznej (tzw. układ zastawkowy komorowo-otrzewnowy), z powodu dużego nadciśnienia śródczaszkowego i wielkogłowia.

Tabela 91. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [27].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>1 ośrodek kliniczny.</p> <p>Czas badania: kwiecień 2004 – grudzień 2007.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p>	<p>Pacjenci z aktywnym zespołem Muckle-Wellsa (MWS) oraz mutacją w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i>.</p> <p>Liczebność populacji ogółem:</p> <p>N= 12.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>- anakinra w dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących <40 kg oraz 100 mg/dobę wobec pacjentów ważących ≥40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. U dzieci z przewlekłą chorobą, dawka anakinry</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> <p>Mediana leczenia: 11 miesięcy (zakres: 5-14 miesięcy).</p> <p>Mediana obserwacji: 51 miesięcy (zakres: 22-114 miesięcy).</p>
		Oceniane punkty końcowe

<p>Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8 mg/kg.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAIDs), jeśli była taka konieczność.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na zastosowane leczenie po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii, jako ocena w skali DAS (ang. <i>Disease Activity Score</i>, wskaźnik aktywności choroby) wynosząca <10, • odpowiedź na zastosowane leczenie w długoterminowym okresie obserwacji (mediana 11 miesięcy), jako ocena w skali DAS wynosząca <10, • ocena występowania objawów w zakresie 10 domen skali DAS u poszczególnych pacjentów, <ul style="list-style-type: none"> • całkowita ocena aktywności choroby (nasilenia objawów) dokonywana przez pacjenta i lekarza, • całkowita ocena sprawności dokonywana przez pacjenta, • ogólna ocena nastroju dokonywana przez pacjenta, • ocena powikłań choroby MWS – amyloidozy i opóźnienia dojrzewania, <ul style="list-style-type: none"> • ocena poziomu reaktantów ostrej fazy, • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa, z aktywną chorobą i objawami klinicznymi wymagającymi interwencji medycznej, <ul style="list-style-type: none"> • obecność mutacji w genie <i>CIAS1</i>, • pisemna zgoda na sekwencjonowanie DNA w celu identyfikacji mutacji w genie <i>CIAS1</i>, • kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • równoczesne stosowanie czynników immunomodulacyjnych takich jak metotreksat, • aktywna infekcja lub ciężki stan kliniczny niezwiązany z MWS.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie opisowe (seria przypadków) przeprowadzone na mało licznej grupie osób (N=12). Do badania włączono pacjentów w wieku 3-67 lat (grupa nie obejmowała więc niemowląt i małych dzieci).</p>		

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [27].

Cecha		Grupa badana (anakinra) N=12	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	w momencie zdiagnozowania choroby	19,1 (3,0 – 65,5)	
	w momencie rozpoczęcia terapii	21,0 (3,0 – 66,9)	
Płeć, n (%)	żeńską	9 (75)	
	męską	3 (25)	
Pacjenci pediatryczni	liczba pacjentów objętych terapią, n (%)	5 (42)	
	płeć, n (%)	żeńską	4 (80)
		męską	1 (20)
	wiek rozpoczęcia terapii, średnia (zakres) [lata]	6,4 (3,0 – 15,3)	
Pacjenci dorośli (≥18 lat)	liczba pacjentów objętych terapią, n (%)	7 (58)	
	płeć, n (%)	żeńską	5 (71)
		męską	2 (29)
	wiek rozpoczęcia terapii, średnia (zakres) [lata]	39,0 (20,6 – 66,9)	
Przynależność etniczna (odmiana kaukaska), n (%)		12 (100)	
Mutacja <i>CIAS1</i> , n (%)		12 (100)	
Podtyp mutacji	E311K	7 (58)	
	T348M	3 (25)	
	V198M	2 (17)	
Aktywność choroby w momencie diagnozy, n (%)	łagodna (<10 w skali DAS dla MWS)	0 (0)	
	poważna (≥10 w skali DAS dla MWS)	12 (100)	
Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]	całkowity	51 (22 – 114)	
	po rozpoczęciu terapii	11 (5 – 14)	

Tabela 93. Charakterystyka prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*) [28].

Badanie Hoffman i wsp. 2004 [28]		
Typ badania	Populacja	
<p>Badanie prospektywne, kohortowe, otwarte, z grupą kontrolną, podtyp IIIA.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Czas badania: brak danych, rok publikacji 2004.</p> <p>Sponsor: <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases grant RO1 AI52430, the National Institutes of Health funded UCSD General Clinical Research Center M01 RR00827, and Rheumatic Diseases Core Center 5 P30 AR47360, and the Ludwig Institute of Cancer Research San Diego Branch.</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki w wieku 49-74 lat, grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy.</p> <p>Liczebność populacji ogółem:</p> <p>Grupa badana: N= 4. Grupa kontrolna: N=3.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>- podanie anakinry w dawce 100 mg na 24 godziny oraz 1 godzinę przez ekspozycją na zimno, w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Nie podano.</p>	
	<p>Okres badania i obserwacji</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> <p>Okres leczenia – dwukrotne podanie leku; okres obserwacji – 12 miesięcy.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena nasilenia objawów choroby, ocena parametrów laboratoryjnych: poziom surowiczego amyloidu A (SAA), cytokin (IL-6, IL-1β i IL-8) oraz białych krwinek, pomiar mRNA metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy DNA, biopsja skóry i pomiar ilości białka metodą immunocytochemiczną.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> brak. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki, pochodzący z jednej rodziny, • diagnoza FCAS oparta na historii choroby i analizie genetycznej – chorzy z mutacją L353P w genie <i>CIAS1</i>, • pisemna zgodna na udział w badaniu, • brak innych schorzeń (oprócz FCAS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie kohortowe, otwarte, przeprowadzone na bardzo mało liczebnej grupie osób (pacjenci z FCAS: N=4). Grupa kontrolna obejmowała zdrowych ochotników. Chorzy pochodzili z jednej rodziny i charakteryzowali się tą samą mutacją w genie <i>CIAS1</i>. Nie badano pacjentów pediatrycznych. W badaniu nie podano wartości liczbowych dla części ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej, co uniemożliwia porównanie wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych. Lek podano dwukrotnie, co nie pozwala na długotrwałą ocenę skuteczności, nie analizowano również profilu bezpieczeństwa terapii.</p>	

Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS*) [28].

Cecha	Grupa badana, pacjenci z FCAS N=4				Grupa kontrolna, zdrowi ochotnicy N=3		
	1	2	3	4	5	6	7
Pacjent							
Wiek (lata)	74	72	55	49	74	54	49
Płeć (kobieta – K, mężczyzna-M)	K	M	K	K	M	M	M
Liczba zajętych stawów	4	2	4	2	0	0	0
Wskaźnik nasilenia choroby*	7,5	5	6	8	0	0	0
Liczba białych krwinek (x10⁹/l)	8,8	9,9	8,5	4,2	5,9	5,2	6,2
Wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR) (mm/godz.) [zakres prawidłowy: 0-30 mm/godz.]	25	18	30	20	2	15	34
Białko C-reaktywne (mg/l) [zakres prawidłowy: 0-10 mg/l]	37	9	16	18	<5	22#	35#
Haptoglobina (g/l) [zakres prawidłowy: 0,16-2,00 g/l]	1,99	1,58	2,30	1,44	0,78	1,68	2,56
Surowiczy amyloid A (mg/l)	293	59	98	57	20	79	63

*dokonywany przez pacjentów w oparciu o 10-punktową skalę. #-brak choroby zapalnej w historii choroby ale pacjenci byli nieco otyli.

Tabela 95. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*) [29].

Badanie Ross i wsp. 2008 [29]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Kanadzie.</p> <p>Czas badania: brak danych, rok publikacji 2008.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki w wieku 29-77 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 8.</p> <p>Schemat podania: - anakinra w dawce 100 na dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Okres leczenia: 4 tygodnie, okres obserwacji: 8 tygodni (N=8). Faza przedłużona – dodatkowe 16 miesięcy leczenia i obserwacji (N=5).</p>
		Oceniane punkty końcowe

	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>) po zakończeniu 4 tygodni leczenia względem braku terapii, • ocena parametrów laboratoryjnych: poziom surowiczego amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP), wskaźnika sedymentacji erytrocytów (ESR) po zakończeniu 4 tygodni leczenia względem braku terapii, • ocena jakości życia za pomocą dermatologicznego wskaźnika jakości życia, DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) po zakończeniu 4 tygodni leczenia względem braku terapii, • pomiar mRNA metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy DNA, <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki, pochodzący z jednej rodziny, z mutacją L307P w genie <i>CIAS1</i>, <ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwwskazań do leczenia anakinrą, pisemna zgoda na udział w badaniu, • występowanie co najmniej jednego objawu FCAS podczas całego roku, co najmniej 4 razy w tygodniu i utrudniającego wykonywanie codziennych czynności i uczestniczenia w normalnym życiu, • kobiety w wieku rozrodczym musiały przeprowadzić test ciążowy i stosować skuteczną metodę antykoncepcji. 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii mogącej wpływać na objawy FCAS (leki antyhistaminowe, kortykosteroidy, NSAIDs, anaboliki, ketitofen w okresie 2 tygodni poprzedzających badanie, • stosowanie leków eksperymentalnych lub leków biologicznych w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie, • istniejący nowotwór przerzutowy lub w okresie 5 lat poprzedzających badanie. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), brak grupy kontrolnej, przeprowadzone na małej liczebnej grupie osób (N=8). Chorzy pochodzili z jednej rodziny i charakteryzowali się tą samą mutacją w genie <i>CIAS1</i>. Nie badano pacjentów pediatrycznych. W badaniu nie podano wartości liczbowych dla części ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej, co uniemożliwia porównanie wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych, nie analizowano również profilu bezpieczeństwa terapii. Krótki okres leczenia - 4 tygodnie.</p>		

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*) [29].

Punkt końcowy	Pacjent							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Wiek [lata]*	60	49	46	45	77	44	29	51
Płeć	K	M	K	K	M	K	K	K
Wcześniejsze istotne schorzenia	gruźlica jelit (1954), przewlekła fibromialgia	reumatoidalne zapalenie stawów (od 1952)	astma	niespecyficzne zapalenie stawów (od 1992)	pylica azbestowa, łagodny zawał mięśnia sercowego (2001)	przewlekła fibromialgia, astma, nowotwór tarczycy	astma	-
Stopień nasilenia choroby	poważny	poważny	poważny	poważny	umiarkowany	poważny	poważny	poważny

* średnia wieku – 50,1; odchylenie standardowe – 13,88; mediana – 47,50; K - kobieta, M – mężczyzna.

Tabela 97. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [30].

Badanie Lepore i wsp. 2010 [30]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>Ośrodki kliniczne we Włoszech.</p> <p>Czas badania: wrzesień 2004 –nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>Italian Telethon (GGP09127).</i></p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) obejmującymi CINCA/NOMID oraz MWS.</p> <p>Liczebność populacji ogółem:</p> <p>N= 20.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>- anakinra w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawka mogła być zwiększana po konsultacji z lekarzem (maksymalnie 100 mg na dobę).</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> <p>Mediana: 37,5 miesiąca (zakres: 12-54 miesiące).</p>
Oceniane punkty końcowe		

<p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p><u>Terapie dodatkowe:</u> Część pacjentów przyjmowała niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; NSAIDs</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia choroby, • audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku, • obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego/kości, • ocena jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz CHQ-PF50, <ul style="list-style-type: none"> • badania krwi (w tym biochemiczne), • ocena poziomu markerów stanu zapalnego (wskaźnik opadania erytrocytów, białko C-reaktywne, surowiczy amyloid A), <ul style="list-style-type: none"> • poziom hemoglobiny, • profil bezpieczeństwa.
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 osoba. 		
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) rekrutowani od września 2004 roku z różnych włoskich ośrodków zajmujących się reumatologią dziecięcą, w ramach włoskiego rejestru pacjentów z CAPS (ang. <i>Italian registry of CAPS</i>), <ul style="list-style-type: none"> • objawy kliniczne wskazujące na CAPS bez względu na status mutacji w genie <i>CIAS1</i>, • rozpoznanie CINCA/NOMID obejmowało występowanie co najmniej 2 z następujących objawów klinicznych: wczesny początek wysypki o charakterze pokrzywki związanej z przewlekłym stanem zapalnym, zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego (opóźnienie umysłowe, przewlekłe aseptyczne zapalenie opon mózgowych, atrofia mózgu, utrata słuchu w okresie dziecięcym, tarcza zastoinowa), deformacje (powiększenie lub deformacja kości udowej i/lub rzepki, pałeczkowate palce i/lub artropatia o podłożu zapalnym, • rozpoznanie MWS przeprowadzono na podstawie następujących kryteriów: obecność lub nawracające epizody pokrzywki związane z systemowym stanem zapalnym i jeden z następujących objawów: wczesny początek (<5 roku życia) choroby, nawracające 		<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano.

zapalenie/ból stawów, historia choroby w rodzinie wskazująca na autosomalną dominującą chorobę, późny początek utraty słuchu, <ul style="list-style-type: none"> • zgoda na udział w badaniu.
Komentarz i ograniczenia badania
Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=20). W badaniu nie podano wartości liczbowych dla części ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej, co uniemożliwia porównanie wszystkich analizowanych w badaniu punktów końcowych.

Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [30].

Pacjent	Płeć	Mutacja w genie <i>CIAS1</i>	Początek choroby	Wiek w momencie diagnozy (lata)	Wiek (lata)	Wysypka	Reaktanty ostrej fazy	Ból głowy	Utrata słuchu
1	M	N477K	po narodzinach	4	8,2	+	+	+	+
2	M	F573S	po narodzinach	2,8	7,4	+	+	+	+
3	K	-	10 miesięcy	3,1	6,2	+	+	+	-
4	M	-	2 miesiące	30,2	32,9	+	+	+	+
5	M	M406I	6 miesięcy	2,6	3	+	+	+	-
6	K	-	po narodzinach	3	9,7	+	+	+	-
7	K	D303N	1 tydzień	5,7	6	+	+	+	+
8	M	T348M	6 miesięcy	16,1	18,6	+	+	+	+
9	M	E304K	po narodzinach	14,1	23	+	+	+	-
10	K	-	1 tydzień	7	19	+	+	+	+
11	M	T348M	1 rok	2	2,2	+	+	-	-
12	K	E525K	15 miesięcy	11	13	+	+	-	-
13	K	D303N	3 tygodnie	2,1	2,1	+	+	-	-
14	K	R260W	6 lat	43	43	+	+	+	+
15*	M	R260W	2 lata	11	11	+	+	-	-
16*	K	T348M	po narodzinach	2,4	3	+	+	+	-
17*	M	E304K	po narodzinach	8	12,1	+	+	+	+
18*	K	-	1 tydzień	2	8,2	+	+	-	+

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



19*	K	-	po narodzinach	3	6,2	+	+	+	-
20	M	I572F	2 tydzień	12,1	12,1	+	+	+	+

M-mężczyzna, K-kobieta.

Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [30] (kontynuacja poprzedniej tabeli).

Pacjent	Tarcza zastoinowa	Zapalenie stawów	Gorączka	Dysmorficzny wygląd twarzy	Dysplazja kości	Opóźnienie umysłowe	Opóźnienie wzrostu	Fenotyp
1	+	+	-	+	-	poważne	+	CINCA
2	+	+	+	+	+	poważne	+	CINCA
3	-	+	-	-	-	-	+	MWS
4	+	+	+	+	+	umiarkowane	+	CINCA
5	-	-	+	+	-	łagodne	+	CINCA
6	+	+	+	-	+	-	-	CINCA
7	-	+	+	+	-	-	-	CINCA
8	+	+	-	+	+	-	-	CINCA
9	+	+	+	-	+	-	-	CINCA
10	+	+	+	+	-	-	-	CINCA
11	-	+	-	+	-	-	-	CINCA
12	-	+	+	-	-	-	-	MWS
13	-	+	-	-	-	-	-	MWS
14	-	+	+	-	-	-	-	MWS
15*	-	-	+	-	-	-	-	MWS
16*	-	+	+	+	-	-	-	CINCA
17*	-	+	-	+	+	łagodne	-	CINCA
18*	+	+	+	+	-	-	-	CINCA
19*	-	+	-	+	-	-	-	CINCA
20	+	+	+	+	+	poważne	+	CINCA

Tabela 100. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [31].

Badanie Gattorno i wsp. 2007 [31]		
Typ badania	Populacja	
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne we Włoszech.</p> <p>Czas badania: nie podano (rok publikacji-2007).</p> <p>Sponsor: <i>grants from the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, the Ministero della Salute (Ricerca Corrente e Finalizzata), and the Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (grant 02/07/2004, CBA project).</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) obejmującymi CINCA/NOMID oraz MWS.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 6.</p> <p>Schemat podania: - anakinra w dawce początkowej 1-2 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego (maksymalnie 100 mg na dobę).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs</i>).</p>	
	<p>Okres badania i obserwacji</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Średnia: 12,6 miesiąca (zakres:5-15 miesięcy).</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii, oceniano efekty kliniczne i markery stanu zapalnego oraz przeprowadzono ocenę słuchu i wzroku po zastosowaniu anakinry.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> brak. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) rekrutowani w ramach włoskiego rejestru pacjentów z CAPS (ang. <i>Italian registry of CAPS</i>), <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z CINCA/NOMID oraz MWS, zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na małą liczebną grupie osób (N=6), mające na celu ocenę syntezy oraz uwalniania IL-1β z monocytów pacjentów z CAPS. Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej anakinry w analizowanej populacji przedstawione zostały bardzo ogólnie i pokrótce, w postaci opisowej bez podania wartości liczbowych ocenianych punktów końcowych. Nie podano wyników oceny profilu bezpieczeństwa terapii. Nie analizowano pacjentów w wieku poniżej 3 lat.</p>	

Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [31]*.

Cecha	Pacjent					
	1	2	3	4	5	6
Wiek (lata)	8,5	5,9	18,5	33,8	3,1	12,8
Rozpoznanie	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	MWS
Płeć	M	K	M	M	M	K
Początek choroby	1 tydzień	po narodzinach	2 tygodnie	3 tygodnie	6 miesięcy	16 miesięcy
Gorączka	++	+	++	++	+	++
Wysypka	+++	++	+++	+++	+	++
Zapalenie stawów	++	++	++	+++	-	++
Utrata słuchu	++	-	+	+	-	-
Zapalenie błony naczyniowej oka/tarcza zastoinowa	++	-	+	+	+	-
Dysmorficzny wygląd twarzy/dysplazja kości	++	++	++	+++	++	-
Opóźnienie rozwoju	++	-	+	+	+	-
Przewlekłe zapalenie opon mózgowych	++	-	+	-	-	-
Mutacja w genie <i>CIAS1</i>	N477K	D303N	T348M	Negatywna	M406I	E525K
Leczenie w momencie rozpoczęcia badania	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, NSAIDs					

M-mężczyzna, K-kobieta. *nasilenie objawów klinicznych było mierzone następująco: (-) brak, (+) obecne, (++) poważne, (+++) bardzo poważne.

Tabela 102. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID*) [32].

Badanie Caroli i wsp. 2007 [32]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 4 ośrodki kliniczne we Włoszech.</p> <p>Czas badania: nie podano (rok publikacji-2007).</p> <p>Sponsor: <i>IRCCS Burlo Garofolo (Trieste, Italy), IRCCS G. Gaslini (Genoa, Italy).</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: <i>średnia</i></p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) obejmującymi CINCA/NOMID.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 12, liczebność populacji leczonej anakinrą: N=7.</p> <p>Schemat podania: - anakinra w dawce dobowej 1mg/kg masy ciała/dobę u dzieci i do 100 mg/dobę u dorosłych w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p>Terapie dodatkowe: Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; NSAIDs</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Mediana: 12±4 miesiąca.</p>	
		Oceniane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii, oceniano efekty kliniczne i markery stanu zapalnego po zastosowaniu anakinry. 	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji			
<ul style="list-style-type: none"> brak. 			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z CINCA/NOMID rekrutowani w ramach włoskiego rejestru pacjentów z CAPS (ang. <i>Italian registry of CAPS</i>), kryteria rozpoznania CINCA/NOMID obejmujące trzy objawy: wczesne wystąpienie wysypki o charakterze pokrzywki związanej z epizodami gorączki, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (tarcza zastoinowa, utrata słuchu, ból głowy) oraz artropatia zapalna lub deformacyjna; u młodszych pacjentów (poniżej 4. roku życia) uwzględniano wystąpienie jedynie dwóch z powyższych objawów oraz występowanie charakterystycznego dla pacjentów z CINCA/NOMID wyglądu twarzy, <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=12), mające na celu kliniczną i genetyczną charakterystykę pacjentów włączonych do ang. <i>Italian Registry of CAPS</i>, u których rozpoznano zespół CINCA/NOMID. Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej anakinry w analizowanej populacji przedstawione zostały bardzo ogólnie i pokrótce, w postaci opisowej bez podania wartości liczbowych ocenianych punktów końcowych. Nie podano wyników oceny profilu bezpieczeństwa terapii. Nie analizowano pacjentów w wieku poniżej 3 lat.</p>	

Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID*) [32].

Cecha	Pacjent											
	4	12	2	1	3	7	8	5	9	11	10	6
Wiek (lata)	9	5	3	10	22	18	8	19	20	33	8	8
Płeć	K	K	M	K	M	M	K	K	M	M	M	M
Wysypka noworodkowa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tarcza zastoinowa/zapalenie błony naczyniowej oka/inne	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Utrata słuchu	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+
Ból głowy	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+
Opóźnienie umysłowe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Artropatia	PA	PA	PA	TA	TA	PA	-	PA	PA	TA	TA	PA
Przerost nasady dalszej kości udowej lub rzepki	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Dysmorficzny wygląd twarzy	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+

Gorączka	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Anemia mikrocytarna	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Podniesienie poziomu reaktantów ostrej fazy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Powiększenie węzłów chłonnych	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+
Powiększenie wątroby i śledziony	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+
Nieprawidłowy rozwój	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+
Opóźnienie rozwoju	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Początek choroby	<1 mies	<1 mies	6 mies	<1 mies	<1 mies	8 mies	<1 mies	<1 mies	<1 mies	<1 mies	<1 mies	<1 mies
Wydarzenia okołoporodowe#	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+
Inne choroby	CD				CD				AC			AS
Mutacja w genie <i>CIAS1</i>		D303	M406I		E304K	T348M			E688K		F573S	477K

M-mężczyzna, K-kobieta. PA-przebiegiowa artropatia. TA-trwała artropatia. CD-celiakia, AC-niespecyficzne zapalenie jelita grubego. AS-zwężenie zastawki aortalnej. #wydarzenia okołoporodowe obejmowały: wcześniactwo, niską masę urodzeniową, długotrwałą żółtaczkę, wewnątrzmaciczne zagrożenie dla płodu lub niewydolność oddechową.

Tabela 104. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [33].

Badanie Leslie i wsp. 2006 [33]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Londynie. Czas badania: brak danych (rok publikacji – 2006). Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: -	Pacjenci z z chorobami autozapalnymi spowodowanymi mutacją w genie <i>CIAS1</i> , tj. okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). Liczebność populacji ogółem: N= 22, pacjenci leczeni anakinrą: N=15. Schemat podania: - anakinra w początkowej dawce 100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, która była stopniowo zmniejszana do dawki 20-50 mg/dobę u dorosłych chorych, pacjenci pediatryczni (N=2) przyjmowali lek w dawce	Okres leczenia i obserwacji: Mediana: 17,7 miesiąca (zakres: 1-39,1 miesiąca).
		Oceniane punkty końcowe

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<p>Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>początkowej 100 mg/dobę.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>NSAIDs, kolchicina, leki anty-histaminowe, azatiopryna, cyklofosfamid, dożylnie podawane immunoglobuliny, kortykosteroidy, cyklosporyna A, talidomid, dapson.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia choroby, • pomiar białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego amyloidu A (SAA), • scyntygrafia z użyciem SAP, • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chorobami autozapalnymi spowodowanymi mutacją w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i>, tj. okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS), z 13 rodzin, których dane umieszczone były w ang. <i>National Amyloidosis Centre (London) database</i>. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie opisowe, retrospektywne (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (15 pacjentów leczonych było anakinrą) w jednym ośrodku klinicznym.</p>		

Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [33].

Cecha	Pacjent										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Mutacja <i>CIAS1</i>	V198M	V198M	V198M	R260W	R260W	R260W	R260W	R260W	R260W	R260W	R260W
Autosomalna dominująca choroba w historii rodziny	Rodzina 1	Rodzina 1	Rodzina 1	-	-	Rodzina 2	Rodzina 2	Rodzina 2	Rodzina 2	Rodzina 2	Rodzina 3
Początek choroby w wieku niemowlęcym	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Pokrzywka	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zapalenie spojówek	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bóle kończyn	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ból głowy	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-
Gorączka	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Codzienne ataki	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Wzorzec dobowy ataków	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ataki indukowane zimnem	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Głuchota	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Palce pałeczkowate	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Amyloidoza AA	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Punkt końcowy	Pacjent										
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Mutacja <i>CIAS1</i>	R260W	T348M	T348M	T348M	T348M	T348M	T348M	T348M	A439V	A439V	G569R
Autosomalna dominująca choroba w historii rodziny	Rodzina 3	+	-	Rodzina 4	Rodzina 4	Rodzina 5	Rodzina 5	-	-	+	-

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Początek choroby w wieku niemowlęcym	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Pokrzywka	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+
Zapalenie spojówek	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Bóle kończyn	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Ból głowy	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Gorączka	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Codziennie ataki	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Wzorzec dobowy ataków	+/-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Ataki indukowane zimnem	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+
Głuchota	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Palce pałczkowate	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Amyloidoza AA	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-

Tabela 106. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) oraz niezarejestrowanych wskazań [34]-[38].

Badanie Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34], 2011 [35], 2013 [36], [37], [38]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>38 ośrodków klinicznych we Francji.</p> <p>Czas badania: styczeń 2011 – styczeń 2013 (dane pochodziły od pacjentów leczonych od stycznia 2005 roku).</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) oraz z chorobami, w których inhibitory IL-1 nie są zarejestrowane.</p> <p>Liczebność populacji ogółem:</p> <p>N= 189, populacja z CAPS leczona anakinrą: N=21.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>- anakinra w dawce 100 mg/dobę u dorosłych pacjentów i w dawce od 1 do 6 mg/kg masy ciała/ dobę, w postaci wstrzyknięcia.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> <p>Pacjenci z CAPS leczeni anakinrą: mediana 1059 dni (rozstęp międzykwartyłowy: 1235).</p>
		Oceniane punkty końcowe

<p>Sponsor: <i>research grants from SOBI Biovitrum.</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: <i>średnia</i></p>	<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; NSAIDs</i>), DMARDs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowita, częściowa lub brak odpowiedzi na leczenie, • konieczność stosowania terapii dodatkowych (DMARDs i kortykosteroidów), • profil bezpieczeństwa. 	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 			
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci dorośli i dzieci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) oraz innymi chorobami, wobec których inhibitory IL-1 nie są zarejestrowane, leczeni we Francji od stycznia 2005 roku. 		<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p>			
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (21 pacjentów leczonych było anakinrą), mające na celu ocenę szerszej niż wnioskowana populacji (chorzy wobec których inhibitory IL-1 nie są wskazane). Oceniano niewielką liczbę punktów końcowych z zakresu skuteczności anakinry, brak podania dokładnej charakterystyki wyjściowej pacjentów. Nie analizowano pacjentów w wieku poniżej 3 lat.</p>			

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) oraz niezarejestrowanych wskazań [34]-[38] *.

Cecha	Pacjenci z CAPS, N=21
Płeć [męska/żeńską]	11/10
Wiek, mediana (rozstęp międzykwartyłowy; zakres) [lata]	25,9 (22,5; 3,8 – 66,3)
Czas trwania choroby, mediana (rozstęp międzykwartyłowy; zakres) [lata]	20,7 (25,3; 0,5 - 54,7)

*podano charakterystykę pacjentów z CAPS.

Tabela 108. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [39].

Badanie Houx i wsp. 2015 [39]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 16 ośrodków klinicznych we Francji.</p> <p>Czas badania: styczeń 2010-styczeń 2013.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 133, pacjenci leczeni anakinrą: N=77.</p> <p>Schemat podania: - anakinra, brak szczegółowych danych.</p> <p>Terapie dodatkowe: Leki przeciwbólowe, NSAIDs, kolchicina, doustne</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Brak danych.</p>
		Oceniane punkty końcowe

	<p>kortykosteroidy, metotreksat, antagoniści TNF.</p>	<ul style="list-style-type: none"> objawy choroby dotyczące stawów (ból stawów, zapalenie stawów lub ograniczenie zakresu ruchów w stawie).
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>		<ul style="list-style-type: none"> brak.
<p>Kryteria włączenia</p>	<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS), leczeni we francuskich szpitalach od stycznia 2011 do stycznia 2013, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p>		
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, mające na celu ocenę objawów mięśniowo-szkieletowych w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny. W badaniu nie podano szczegółów odnośnie dawkowania anakinry i okresu leczenia i obserwacji. Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej anakinry w analizowanej populacji dotyczyły tylko objawów mięśniowo-szkieletowych i przedstawione zostały bardzo ogólnie i pokrótce. Nie podano wyników oceny profilu bezpieczeństwa terapii.</p>		

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 109. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [39].

Cecha		Pacjenci z CAPS, N=133
Płeć, n (%)	żeńska	62 (47)
	męska	71 (53)
Wiek, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	w momencie włączenia do badania	35 (0 – 78)
	w momencie rozpoczęcia choroby	1 (0 – 41)
	w momencie diagnozy	23 (0 – 58)
Zidentyfikowana mutacja <i>CIAS1</i> , n (%)		126 (94)
Klasyfikacja kliniczna, n (%)	FCAS	20 (15,0)
	MWS	88 (66,2)
	CINCA/NOMID	22 (16,5)
	niezaklasyfikowany	3 (2,3)
	sporadyczny	23 (17,0)
	rodzinny	110 (83,0)
Liczba ocenianych pacjentów N=123		
Początkowe objawy kliniczne, n (%)	wysypka	95 (77)
	objawy mięśniowe i stawowe	37 (30)
	gorączka lub systemowe stany zapalne	25 (20)
	objawy neurologiczne	11 (9)
	objawy oczne	11 (9)
Liczba ocenianych pacjentów N=124		
Objawy stawowe podczas leczenia, n (%)	bóle stawów	109 (88)
	zapalenie stawów	72 (58)
Zastosowane leczenie, n (%)	analgetyki	76 (61)
	NSAIDs	52 (42)
	kolchicyna	36 (29)
	kortykosteroidy doustne	33 (27)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	metotreksat	6 (5)
	antagoniści TNF	5 (4)
	anakinra	77 (62)
	kanakinumab	64 (52)

Tabela 110. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*), u pacjentek będących w ciąży [40].

Badanie Chang i wsp. 2014 [40]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: brak danych.</p> <p>Czas badania: nie podano (rok publikacji 2014).</p> <p>Sponsor: <i>NIH through the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Intramural Research Program, the NIH Clinical Center, and the Eunice Kennedy Shriver National</i></p>	<p>Pacjentki z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>), będące w ciąży.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=9.</p> <p>Schemat podania: -anakinra, w dobowej dawce od 100 do 600 mg.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Okres leczenia-czas trwania ciąży, okres obserwacji – ciąża oraz co najmniej 17 miesięcy od porodu.</p>
		Oceniane punkty końcowe

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<p><i>Institute of Child Health and Human Development.</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>Preparaty witaminowe.</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii, oceniano efekty kliniczne u pacjentek podczas leczenia anakinrą, przebieg ciąży, komplikacje ciążowe i liczbę urodzonych dzieci oraz ogólny stan dzieci po urodzeniu i w okresie obserwacji do 17 miesięcy z uwzględnieniem objawów CAPS u dzieci, u których wykazano mutację w genie <i>CIAS1</i>.
<p>Kryteria włączenia</p>	<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjentki z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS</i>), włączone do badań klinicznych dotyczących naturalnego przebiegu choroby, które podczas ciąży przyjmowały anakinrę. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p>		
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne przeprowadzone na mało licznej grupie (N=9). Nie podano informacji o ośrodkach klinicznych prowadzących badanie.</p>		

Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*), u pacjentek będących w ciąży [40].

Cecha	Pacjentka								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Diagnoza	FCAS	FCAS	FCAS	FCAS	MWS/CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	CINCA/NOMID	MWS/CINCA/NOMID
Liczba ciąż	4	3	4	4	3	1	1	1 (ciąża bliźniacza)	3

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Mutacja genu <i>CIAS1</i>	L353P	L353P	L353P	F523C	D303N	D303N	L264F	V262A	D303N
Wiek w momencie zdiagnozowania choroby [lata]	37	25	28	22	46	27	5	9	25
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii [lata]	37	25	28	22	46	27	18	11,5	25
Liczba ciąż donoszonych w czasie terapii	0	2	1	3	0	0	1	1	1
Dzienna dawka anakinry [mg]	100	100	100	100	400	600	300	239 (300#)	100

dawka zmieniona podczas ciąży.

Tabela 112. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [41]-[49].

Badanie Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zamaskowane, podtyp IIA, typ <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 11 ośrodków klinicznych w 5 krajach.</p> <p>Czas badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharma</i>.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w wieku 4-75 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: Faza I (otwarta): N= 35. Faza II (randomizowana): N= 31. Faza III (otwarta): N= 31.</p> <p>Schemat podania: -kanakinumab w dawce 150 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz na 8 tygodni lub placebo.</p> <p>Terapie dodatkowe: Nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 48 tygodni.</p>	
		Oceniane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów raportujących nawrót choroby w grupie leczonej kanakinumabem względem placebo, w randomizowanej (II) fazie badania, • odsetek pacjentów raportujących całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie I (otwartej), <ul style="list-style-type: none"> • poziom reaktantów ostrej fazy: SAA i CRP, • ocena nasilenia choroby przeprowadzana przez pacjentów i badaczy, <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. 	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji			
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) i mutacją w genie <i>CIAS1</i>, wymagający leczenia, <ul style="list-style-type: none"> wiek 4-75 lat, masa ciała ≥ 15 do <100 kg, pacjenci leczeni wcześniej anakinrą, rilonaceptem lub kanakinumabem mogli być włączeni do badania po odstawieniu powyższych leków i nastąpieniu nawrotu choroby, <ul style="list-style-type: none"> kobiety włączane do badania były: przed okresem dojrzewania, w okresie post-menopauzalnym, nieplodne lub stosujące skuteczną metodę antykoncepcji, <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie kortykosteroidów w dawce ≥ 20 mg/dobę lub $>0,4$ mg/kg przez tydzień, <ul style="list-style-type: none"> stosowanie kolchicyny, dapsonu lub mykofenolanu mofenyłu przez 3 tygodnie, stosowanie etanerceptu, leflunomidu, talidomidu lub cyklosporyny przez 4 tygodnie, <ul style="list-style-type: none"> stosowanie adalimumabu, dożylnie podawanych immunoglobulin przez 8 tygodni, stosowanie infliksymabu, cyklofosfamidu, chlorambucylu, azatiopryny lub 6-merkaptopuryny przez 12 tygodni, <ul style="list-style-type: none"> HIV/AIDS, inna, znacząca klinicznie choroba, <ul style="list-style-type: none"> nawracające infekcje, przyjęcie szczepionki zawierającej żywe mikroorganizmy w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości w zapisie EKG.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie składało się z 3 faz dla których podano wyniki – faza I i III były nierandomizowane, bez grupy kontrolnej. Średnia liczebność pacjentów włączonych do fazy randomizowanej badania (do której włączono tylko pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie kanakinumabem). Brak podania opisu metody randomizacji i maskowania.</p>	

Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania kanakinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [41]-[49]*.

Cecha		Pacjenci włączeni do fazy I (N=35)	Pacjenci włączeni do fazy II	
			kanakinumab; N=15	placebo; N=16
Wiek, (lata)	średnia\pmSD	34,0 \pm 14,9	34,3 \pm 14,4	33,4 \pm 16,1
	mediana (zakres)	36,0 (9-74)	37,0 (9-58)	31,0 (14-74)
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	4-16	4 (11)	2 (13)	2 (12)
	17-40	17 (49)	6 (40)	9 (56)
	41-75	14 (40)	7 (47)	5 (31)
Kobiety, n (%)		25 (71)	14 (93)	7 (44)
Rasa biała, n (%)		33 (94)	15 (100)	14 (88)
Mutacja w genie <i>CIAS1</i>, n (%)	R260W	18 (51)	10 (67)	8 (50)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Cecha	Pacjenci włączeni do fazy I (N=35)	Pacjenci włączeni do fazy II	
		kanakinumab; N=15	placebo; N=16
T348M	7 (20)	3 (20)	2 (12)
D303N	3 (9)	1 (7)	1 (6)
E311K	2 (6)	0	2 (12)
inna	5 (14)	1 (7)	3 (19)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	kanakinumab	4 (27)	3 (19)
	anakinra	9 (26)	8 (50)
	17 (49)	5 (33)	

*Większość chorych cierpiała na zespół Muckle-Wellsa, tylko u dwóch chorych rozpoznano zarówno MWS jak i noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (CINCA/NOMID).

Tabela 114. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [50]-[63].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 33 ośrodki kliniczne.</p> <p>Czas badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharma</i>.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w wieku powyżej 3 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=166.</p> <p>Schemat podania: -kanakinumab w dawce 150 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego lub w dawce 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej 40 kg lub mniej, podawany raz na 8 tygodni.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 2 lata.</p>	
		Oceniane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby, • ocena nasilenia choroby, • poziom reaktantów ostrej fazy (SAA i CRP), <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. 	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji			
<ul style="list-style-type: none"> • 2 osoby. 			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

<ul style="list-style-type: none"> dorośli i pediatryczni pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w wieku co najmniej 3 lat, <ul style="list-style-type: none"> pacjenci wcześniej leczeni i nieleczeni kanakinumabem, pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami IL-1 mogli być włączeni do badania po okresie wymywania trwającym 1 dzień dla anakinry i co najmniej 8 tygodni dla innych inhibitorów IL-1, <ul style="list-style-type: none"> przeprowadzenie diagnostyki molekularnej względem mutacji genu <i>CIAS1</i>, kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas trwania badania i w 3 miesiące od jego zakończenia, <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku, przyjęcie szczepionki zawierającej żywe mikroorganizmy w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, infekcje (w tym gruźlica).
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe (seria przypadków), bez grupy kontrolnej.	

Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [50]-[63].

Cecha		Pacjenci pediatryczni; N=47	FCAS; N=30	MWS; N=103	CINCA/NOMID*; N=32	Wszyscy pacjenci; N=166
Wiek, (lata) [średnia±SD]		10,2 (4,12)	34,8 (20,94)	34,3 (17,59)	17,2 (10,80)	30,9 (18,43)
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	<18	47 (100)	5 (16,7)	23 (22,3)	18 (56,3)	47(28,3)
	≥18	–	25 (83,3)	80 (77,7)	14 (43,7)	119 (71,7)
Płeć n (%)	kobiety	30 (63,8)	18 (60,0)	58 (56,3)	21 (65,6)	97 (58,4)
	mężczyźni	17 (36,2)	12 (40,0)	45 (43,7)	11 (34,4)	69 (41,6)
Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniu	II fazy	5 (10,6)	1 (3,3)	21 (20,4)	2 (6,3)	24 (14,5)
	III fazy	4 (8,5)	0	29 (28,2)	4 (12,5)	33 (19,9)
Pacjenci wcześniej nieleczeni kanakinumabem		38 (80,9)	29 (96,7)	53 (51,5)	26 (81,3)	109 (65,7)
Rasa, n (%)	kaukaska	47 (100)	30 (100)	99 (96,1)	31 (96,9)	161 (97,0)
	inna	0	0	4 (3,9)	1 (3,1)	5 (3,0)
Mutacja w genie <i>CIAS1</i>, n (%)	pozytywna	41 (87,2)	30 (100)	100 (97,1)	26 (81,3)	156 (94,0)
	negatywna#	6 (12,8)	0	3 (2,9)	6 (18,8)	10 (6,0)
Ocena nasilenia objawów	brak	6 (12,8)	4 (13,3)	24 (23,3)	5 (15,6)	34 (20,5)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha		Pacjenci pediatryczni; N=47	FCAS; N=30	MWS; N=103	CINCA/NOMID*; N=32	Wszyscy pacjenci; N=166
choroby dokonywana przez badacza, n (%)	minimalna	10 (21,3)	6 (20,0)	24 (23,3)	8 (25,0)	38 (22,9)
	łagodna	17 (36,2)	6 (20,0)	32 (31,1)	9 (28,1)	47 (28,3)
	umiarkowana	12 (25,5)	12 (40,0)	19 (18,4)	9 (28,1)	40 (24,1)
	poważna	2 (4,3)	2 (6,7)	3 (2,9)	1 (3,1)	6 (3,6)
	brak danych	0	0	1 (1,0)	0	1 (0,6)
Ocena zmian skórnych, n (%)	brak	16 (34,0)	7 (23,3)	59 (57,3)	11 (34,4)	78 (47,0)
	minimalna	7 (14,9)	4 (13,3)	15 (14,6)	4 (12,5)	23 (13,9)
	łagodna	9 (19,1)	7 (23,3)	14 (13,6)	4 (12,5)	25 (15,1)
	umiarkowana	12 (25,5)	9 (30,0)	14 (13,6)	8 (25,0)	31 (18,7)
	poważna	3 (6,4)	3 (10,0)	1 (1,0)	5 (15,6)	9 (5,4)

* włączając 18 pacjentów z nakładającymi się objawami MWS/CINCA/NOMID.

Tabela 116. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [64]-[66]*.

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[66]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA. Ośrodki: Nie podano. Czas badania: brak danych. Sponsor: <i>Novartis Pharma</i> . Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia	Pacjenci pediatryczni z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). Liczebność populacji ogółem: N=34, w referencji [64] podano wyniki dla populacji pediatrycznej: N=7. Schemat podania: -kanakinumab podawany w dawce 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej do 40 kg lub w dawce 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego (pacjenci, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie w 7 dni po podaniu podskórnym otrzymywali dodatkową dawkę kanakinumabu (5 lub 10 mg/kg) podawaną dożylnie, dawka była dostosowywana po nawrocie choroby). Terapie dodatkowe: Pacjenci mogli stosować kortykosteroidy w ustalonej przed badaniem dawce.	<p style="text-align: center;"><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> zakres: 126-463 dni.</p>
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • czas do nawrotu choroby, • całkowita odpowiedź na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby, • ocena nasilenia choroby, • poziom reaktantów ostrej fazy (SAA i CRP), <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia

<ul style="list-style-type: none">• pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w wieku 4-75 lat (w referencji [64] podano wyniki wyłącznie dla populacji pediatrycznej), wymagający leczenia,<ul style="list-style-type: none">• masa ciała w zakresie ≥ 12 do < 100 kg,• udokumentowana mutacja w genie <i>CIAS1</i>,• pacjenci z poważnym fenotypem CAPS mogli przyjmować kortykosteroidy, jeśli ich dawka była niezmienna przez okres tygodnia przed włączeniem do badania,• pacjenci leczeni wcześniej anakinrą mogli zostać włączeni do badania po okresie wymywania wynoszącym 15 dni,<ul style="list-style-type: none">• konieczność przerwania terapii IL-1 przed włączeniem do badania,• kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas trwania badania i w 3 miesiące od jego zakończenia,<ul style="list-style-type: none">• pisemna zgoda na udział w badaniu.	<ul style="list-style-type: none">• Brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania	
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), niewielka liczebność grupy N=7, analizowano tylko pacjentów pediatrycznych. Nie podano informacji o ośrodkach klinicznych prowadzących badanie.	

*w referencji [66]- przedstawiono wyniki leczenia 4 pacjentów włączonych następnie do badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2), w niniejszej analizie nie podano wyników tego badania, gdyż zastosowana w nim dawka kanakinumabu (10 mg/kg w postaci podania dożylnego) jest niezgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ilaris® [353].

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [64]-[65].

Pacjent	Fenotyp CAPS/mutacja <i>CIAS1</i> /objawy kliniczne	Masa ciała [kg]	CRP [mg/l]	SAA [mg/l]	Wcześniejsza terapia anakinrą/odpowiedź na leczenie	Ocena nasilenia objawów choroby dokonywana przez badacza
1	MWS/V198M - gorączka, zapalenie spojówek, ból głowy, ból brzucha, ból stawów i zmęczenie.	17,2	8,2	1,8	Tak/nie	umiarkowane
2	MWS/E311K - afty, ból brzucha, zmęczenie, utrata energii, bóle głowy, zapalenie spojówek, bóle mięśni, skoki gorączki, początek deficytów słuchu, ból stawów w czasie nocy.	18,1	2,0	2,1	Tak/częściowa	umiarkowane
3	MWS/T348M – wymioty.	23,3	39,0	74,0	Tak/tak	umiarkowane
4	MWS/V198M - niski poziom immunoglobulin, gorączka, nadwrażliwość na infekcje, wysypka wywołwana zimnem, zapalenie spojówek, bóle głowy, afty jamy ustnej, bóle brzucha, bóle mięśni i zmęczenie.	24,1	0,2	2,9	Tak/tak	umiarkowane
5	MWS/E311K - wysypka, bóle mięśniowe, zapalenie spojówek, deficyty uwagi, bóle głowy, brak koncentracji, afty jamy ustnej, zmęczenie i niedosłuch.	35,3	9,9	14,1	Nie	umiarkowane
6	CINCA/NOMID/T348M - pokrzywkowa wysypka, powiększenie wątroby, gorączka, niedokrwistość, bóle głowy, ból brzucha, złe samopoczucie, nudności, zmęczenie, zapalenie spojówek, utrata słuchu o wysokiej częstotliwości (1 kHz), jałowe zapalenie opon mózgowych, tarcza zastoinowa, opóźnienie wzrostu, obustronne osłabienie ostrości wzroku, zapalenie stawów kolanowych, bóle pleców, bóle mięśni, leukocytoza i trombocytoza.	48,6	38,9	198,0	Tak/tak	umiarkowane
7	CINCA/NOMID/T348M - wysypka, tarcza zastoinowa, rzekomy guz mózgu, utrata słuchu, zapalenie stawów, obustronnie podniesione morfologicznie ciśnienie wewnątrzgałkowe, powiększenie plamki ślepej w polu widzenia.	52,0	65,6	151,0	Tak/tak	umiarkowane

Tabela 118. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [67]-[70].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70]	
Typ badania	Populacja
<p>Badanie wieloośrodkowe, retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 9 ośrodków klinicznych.</p> <p>Czas badania: 2007-2012.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharma</i>.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: <i>średnia</i></p>	<p>Pacjenci pediatryczni i dorośli z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=68.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>-kanakinumab podawany w ramach praktyki klinicznej (grupa I: 150 mg u pacjentów dorosłych lub 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej do 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 8 tygodni; grupa II: 300 mg u pacjentów dorosłych lub 4 mg/kg masy ciała u dzieci <40 kg co 8 tygodni; grupa III: 600 mg co 8 tygodni lub 300 mg co 4 tygodnie u dorosłych i ≥ 8 mg/kg u dzieci co 8 tygodni).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Nie podano.</p>
	<p>Okres badania i obserwacji</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> mediana – 28 miesięcy.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź na leczenie, • częściowa odpowiedź na leczenie, • czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, • zmiana schematu dawkowania konieczna do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • profil bezpieczeństwa.
<p>Kryteria włączenia</p>	<p>Kryteria wykluczenia</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> dorośli i pediatryczni pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS), którzy przyjęli co najmniej 2 dawki kanakinumabu, <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), brak grupy kontrolnej.	

Tabela 119. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu j w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [67]-[70].

Cecha		Wszyscy pacjenci; N=68	Pacjenci pediatryczni; N=27	Dorośli; N=41
Płeć, mężczyźni/kobiety (stosunek)		31/37 (1:1,2)	12/15 (1:1,25)	19/22 (1:1,16)
Wiek rozpoczęcia terapii kanakinumabem, mediana (zakres)		25 (2-76)	13 (2-18)	43 (19-76)
Fenotyp CAPS, n (%)	łagodny (FCAS, FCAS/MWS)	20 (29)	9 (33)	11 (27)
	umiarkowany (MWS)	41 (60)	11 (41)	30 (73)
	poważny (MWS/CINA/NOMID, CINCA/NOMID)	7 (10)	7 (26)	0
Mutacja w genie <i>CIAS1</i>, n (%)	R260W	18 (26)	2 (7)	16 (39)
	A439V	13 (19)	5 (19)	8 (20)
	E311K	10 (15)	3 (11)	7 (17)
	V198M	7 (10)	3 (11)	4 (10)
	Q703K	6 (9)	5 (19)	1 (2)
	inna mutacja	10 (15)	5 (19)	5 (12)
	brak wykrycia mutacji	4 (6)	4 (15)	0
Wcześniejsze terapie, n (%)	anakinra	30 (44)	12 (44)	18 (44)
	inne terapie (niezwiązane z blokadą IL-1)	5 (7)	1 (4)	4 (10)
Dawkowanie w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	standardowe	62 (91)	22 (81)	40 (98)
	podwójna dawka	6 (9)	5 (19)	1 (2)
Okres obserwacji, mediana (miesiące)		28 (0,9-65)	24 (0,9-65)	34 (2-63)

Tabela 120. Charakterystyka badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [71].

Badanie Russo i wsp. 2014 [71]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie jednośrodkowe, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA. Ośrodki: 1 ośrodek w Londynie. Czas badania: maj 2010-grudzień 2012. Sponsor: <i>Novartis Pharma</i>. Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci pediatryczni z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=10.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>- kanakinumab podawany w ramach praktyki klinicznej w dawce 2 mg/kg masy ciała u pacjentów o masie ciała wynoszącej do 40 kg lub w dawce 150 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 8 tygodni (u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie dawka była stopniowo zwiększana do maksymalnie 8,7 mg/kg).</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> mediana 21 miesięcy (zakres: 12-31).</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa w zakresie wskaźnika aktywności choroby DAS, • ocena choroby resztkowej przeprowadzana przez badaczy, <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby, • ocena parametrów hematologicznych i biochemicznych, <ul style="list-style-type: none"> • ocena tempa wzrostu, • audiologiczna ocena słuchu, • ocena jakości życia, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> pediatryczni pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w wieku 4-16 lat, wymagający leczenia, <ul style="list-style-type: none"> kliniczne objawy aktywnej choroby CAPS, potwierdzona mutacja w genie <i>CIAS1</i> lub charakterystyczne objawy CAPS bez mutacji w genie <i>CIAS1</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> istniejąca aktywna infekcja, inne poważne schorzenia wykluczające stosowanie kanakinumabu.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe (seria przypadków), jednośrodkowe, przeprowadzone na mało liczebnej grupie osób (N=10). Do badania włączono tylko pacjentów pediatrycznych.	

Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w ramach praktyki klinicznej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [71].

Pacjent	Diagnoza	Mutacja w genie <i>CIAS1</i>	Historia CAPS w rodzinie	Utrata słuchu na początku badania	Zaburzenia oczne na początku badania	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm] (wynik w skali z)	Wcześniejsza dawka anakinry [mg/kg/dobę]; (długość trwania terapii w miesiącach)
1	MWS	-	-	-	-	19,1	108,8 (0,79)	2 (13)
2	MWS	R488K	-	-	zapalenie błony naczyniowej prawego oka	22,3	118,2 (0,36)	-
3	MWS	R260W	+	-	zapalenie spojówek	13,7	98,4 (-0,36)	-
4	CINCA/NOMID	-	-	łagodna (25 dB) głuchota przewodzeniowa	-	16,1	106,0 (-3,08)	2 (60)
5	MWS	R260W	+	odbiorcza głuchota w prawym uchu (25 dB)	zapalenie spojówek/twardówki	41,5	148,0 (0,70)	2 (12)
6	MWS	L345P	+	-	zapalenie spojówek	21,9	107,3 (-1,66)	2 (36)
7	MWS	-	-	-	zapalenie spojówek	24,4	123,4 (-0,81)	2 (66)
8	MWS	T348M	+	-	druzy (występujące sporadycznie)	25	111,8 (1,34)	-
9	MWS	D303N	-	odbiorcza, obustronna głuchota (40-60 dB)	zapalenie spojówek	23	119,6 (0,16)	-
10	CINCA/NOMID	Y572F	-	odbiorcza, obustronna, poważna głuchota (80 dB)	zapalenie błony naczyniowej oka/atrofia tarczy nerwu wzrokowego	33,4	122,8 (-5,25)	1 (61)
	SAA [mg/l]	CRP [mg/l]	DAS (0-20)	Ocena aktywności choroby - PGA	Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia kanakinumabem	Dawka kanakinumabu [mg/kg]		
						pierwsza wizyta	ostatnia wizyta	
1	3	10	0	brak	4,4	2	4,36	

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Pacjent	Diagnoza	Mutacja w genie <i>CIAS1</i>	Historia CAPS w rodzinie	Utrata słuchu na początku badania	Zaburzenia oczne na początku badania	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm] (wynik w skali z)	Wcześniejsza dawka anakinry [mg/kg/dobę]; (długość trwania terapii w miesiącach)
2	6	4	8	umiarkowane	6,1		2	2,2
3	3	3	5	umiarkowane	3,7		2	2,11
4	55	25	10	poważne	7		2	8,7
5	32,3	4	10	umiarkowane	11		2	6,14
6	3	4	7	umiarkowane	6		2	2,11
7	3,4	1	3	umiarkowane	8		2	4,15
8	92	36	7	umiarkowane	4,5		2	2
9	-	15	9	umiarkowane	6,6		2	4,24
10	339	58	9	poważne	13,6		2	8,31

MWS – ang. *Muckle-Wells Syndrome*; zespół Muckle-Wellsa. CINCA/NOMID (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy). DAS (ang. *Disease Activity Score*; wskaźnik aktywności choroby); SAA (*Serum Amyloid A*; surowiczy amyloid A); CRP (ang. *C-Reactive Protein*; białko C-reaktywne); PGA (ang. *Physician Global Assessments*; ocena objawów choroby przeprowadzana przez badacza w oparciu o 3-punktową skalę Likerta).

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 122. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA*) [72]-[75].

Badanie Sibley i wsp. 2015 [72]-[75]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Czas badania: styczeń 2009-luty 2011.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharma</i>.</p> <p>Ocena w skali <i>Jada</i>: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: <i>średnia</i></p>	<p>Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA) w wieku 11-34 lat.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N=6.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>- kanakinumab podawany w dawce 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg (2 mg/kg masy ciała u pacjentów ≤40 kg) lub w dawce 300 mg (lub 4 mg/kg) z możliwością podniesienia dawki do 600 mg (lub 8 mg/kg) co 4 tygodnie, w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>doustne kortykosteroidy i NSAIDs.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> <p>24 miesiące.</p>	
		Oceniane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z całkowitą remisją (stanu zapalnego oraz w obrębie OUN), • ocena nasilenia bólu oraz całkowitego nasilenia objawów choroby w skali VAS, <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta/rodziców w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>), <ul style="list-style-type: none"> • poziom reaktantów ostrej fazy: ESR, SAA, CRP, • audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku, • obrazowanie mózgu i ucha wewnętrznego metodą rezonansu magnetycznego (MRI), <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. 	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji			
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

<ul style="list-style-type: none"> dorośli i pediatryczni pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (NOMID/CINCA), co najmniej 2 z następujących objawów choroby: pokrzywka z naciekaniem neutrofilii, zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego oraz przerost nasady kości lub rzepek wykazany w badaniu radiograficznym, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na mało liczebnej grupie osób (N=6). Do badania włączono tylko pacjentów w wieku 11-34 lat.	

Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA*) [72]-[75].

Cecha	Grupa badana (kanakinumab) N=6	
Wiek, (lata) [średnia±SD] (zakres)	18,7±8,09 (11–34)	
Płeć, n (%)	kobiety	2 (33)
	mężczyźni	4 (67)
Rasa/grupa etniczna, n (%)	biała	4 (67)
	czarna	1 (17)
	hiszpańska	0 (0)
	azjatycka	1 (17)
	rodowici Amerykanie	0 (0)
Mutacja w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i>, n (%)	w lini zarodkowej	4 (67)
	somatyczna	2 (33)
Leczenie farmakologiczne	DMARDs	2 (33)
Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>), n (%)	metotreksat	2 (33)
	etanercept	1 (17)
	colchicyna	1 (17)
	cyklosporyna	1 (17)
	anakinra	6 (100)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Cecha		Grupa badana (kanakinumab) N=6
Stosowanie doustnych kortykosteroidów, n (%)		4 (67)
Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs</i>), n (%)		3 (50)
Zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego, n (%)	Ogółem	6 (100)
	Tarcza zastoinowa	5 (83)
	Udar	0 (0)
	Napady padaczkowe	1 (17)
	Podniesione ciśnienie śródczaszkowe (>180 mm słupa H ₂ O)	6 (100)
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych (białe krwinki >6 komórek/mm ³)	6 (100)
Funkcje poznawcze (IQ), n/N (%)*	zaburzenia ogółem	2 (33)
	bardzo niskie (<70)	1 (17)
	graniczne (70-79)	1 (17)
	poniżej średniej (80-89)	1 (17)
	średnie (90-109)	3 (50)
	powyżej średniej (110-119)	0 (0)
	wysokie (120-129)	0 (0)
Opóźnienie wzrostu (3 centyl), n (%)		5 (83)
Przerost kości, n (%)		4 (67)
Przykurcze stawów, n (%)		3 (50)
Rozbieżności w długości kończyn, n (%)		4 (67)
Utrata słuchu, n (%)	ogółem	5 (83)
	znikoma (utrata -10 do 20 decybeli)	1 (17)
	łagodna (utrata >20 do ≤40 decybeli)	1 (17)
	średnia (utrata >40 do ≤70 decybeli)	2 (33)
	poważna (utrata >70 do <95 decybeli)	1 (17)
	prawie całkowita (≥95 decybeli)	1 (17)
Wysypka pokrzywkowa, n (%)		6 (100)
Nieprawidłowości wykazane w obrazowaniu mózgu metodą MRI, n (%)	ogółem	6 (100)

Cecha	Grupa badana (kanakinumab) N=6
	wzmocnienie kontrastowe opon mózgowo-rdzeniowych 5 (83)
	poszerzenie komór mózgu 4 (67)
	wzmocnienie kontrastowe ślimakowe 5 (83)
	przywarcie pajęczynówki 6 (100)
	atrofia nerwu wzrokowego 3 (50)
	ślepotą 20/200 (zdolność widzenia na odległość 20 stóp podczas gdy normalne oko widzi na odległość 200 stóp) 1 (20)

Tabela 124. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [76]-[78].

Badanie Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA. Ośrodki: brak danych. Czas badania: brak danych. Sponsor: <i>Novartis Pharma</i> . Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: średnia	Pacjenci dorośli i pediatryczni z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w wieku 2-48 lat, populacja japońska. Liczebność populacji ogółem: N=19. Schemat podania: - kanakinumab podawany w dawce 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg (2 mg/kg masy ciała u pacjentów ≤40 kg) co 8 tygodni. W przypadku braku całkowitej odpowiedzi na leczenie dozwolone było stopniowe zwiększenie dawki do 600 mg lub 8 mg/kg masy ciała (u pacjentów ≤40 kg) lub zwiększenie częstości podań. Terapie dodatkowe: Doustne kortykosteroidy, NSAIDs, DMARDs.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie.
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby w 24 tygodniu terapii, całkowita odpowiedź na leczenie (remisja kliniczna i serologiczna), <ul style="list-style-type: none"> kliniczna poprawa w obrębie OUN, profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> 1 osoba. 	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

<ul style="list-style-type: none"> • pediatryczni i dorośli japońscy pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS), • u chorych leczonych wcześniej anakinrą zastosowano 6-godzinny okres wymywania, • pacjenci przyjmujący leki z grupy doustnych kortykosteroidów, NSAIDs i/lub DMARDs byli włączani do badania jeśli przyjmowali stabilną ich dawkę (doustne kortykosteroidy <20 mg/dobę lub ≤ 0,4 mg/kg prednizonu lub dawki równoważnej prednizonowi) w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (dawka steroidów była stopniowo zmniejszana po rozpoczęciu podawania kanakinumabu), • kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas trwania badania i w 3 miesiące od jego zakończenia, <ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci leczeni inhibitorami TNF-α i blokerami IL-6, przyjęcie szczepionki zawierającej żywe mikroorganizmy w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=19). Do badania włączono tylko pacjentów z populacji japońskiej. Nie podano informacji o ośrodkach klinicznych.	

Tabela 125. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [76]-[78].

Cecha		Grupa badana (kanakinumab) N=19
Płeć, n (%)	mężczyźni	12 (63,2)
	kobiety	7 (36,8)
Wiek, (lata)	średnia ±SD	14,8 ± 11,4
	mediana (zakres)	14,0 (2–48)
	≥2 do <12	8,0 (42,1)
Grupa wiekowa [lata], n (%)	≥12 do <16	3 (15,8)
	≥16	8 (42,1)
	≤40	14 (73,7)
Masa ciała [kg], n (%)	>40	5 (26,3)

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Cecha		Grupa badana (kanakinumab) N=19
Wskaźnik masy ciała (BMI), [kg/m ²]	średnia±SD	17,6 ± 2,2
	mediana (zakres)	17,2 (13,5–21,5)
Fenotyp CAPS, n (%)	FCAS	0
	MWS	7 (36,8)
	CINCA/NOMID	12 (63,2)
Mutacja w genie <i>CIAS1</i> , n (%)	pozytywna	17 (89,5)
	negatywna	2 (10,5)
Wcześniejsze stosowanie anakinry, n (%)		10 (52,6)
Wartość CRP [mg/dl]	średnia±SD	4,52 ± 4,3
	mediana (zakres)	3,3 (0,1–13,2)
Wartość SAA [µg/ml]	średnia±SD	324,2 ± 364
	mediana (zakres)	236 (2,6–1380)

Tabela 126. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [79].

Badanie Alenazi i wsp. 2012 [79]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Rijadzie (Arabia Saudyjska).</p> <p>Czas badania: styczeń 1995- styczeń 2010.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci z chorobami autozapalnymi, w tym okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 34, pacjenci z CAPS: N=5 (3 chorych z CINCA/NOMID oraz 2 z MWS).</p> <p>Schemat podania: -anakinra, brak szczegółowych danych odnośnie dawkowania.</p> <p>Terapie dodatkowe: Brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Brak danych.</p>
		Oceniane punkty końcowe

<p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: niska</p>		
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
		<ul style="list-style-type: none"> • nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii, oceniano efekty kliniczne i markery stanu zapalnego po zastosowaniu anakinry.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chorobami autozapalnymi w tym okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) leczeni w 1. ośrodku klinicznym w Rijadzie. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie podano.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, przeprowadzone na mało liczebnej grupie osób (5 pacjentów z CAPS), brak informacji na temat dawkowania leku, okresu leczenia i obserwacji, badanie jednośrodkowe, niewielka liczba ocenianych punktów końcowych, wyniki podano w postaci opisowej, nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p>		

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 127. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [79]*.

Cecha		Zespół chorobowy, n	
		CINCA/NOMID (N=3)	MWS (N=2)
Płeć, n (%)	żeńska	3	0
	męska	0	2
Osoby spokrewnione		2	0
Wiek - zakres [miesiące]		81-171	84-127
Wiek w momencie zdiagnozowania choroby – zakres [miesiące]		1-4	9-48
Długość trwania choroby – zakres [miesiące]		77-170	75-79
Gorączka		3	2
Wysypka		3	2
Bóle stawów		3	2
Artretyzm		3	0
Bóle kości		1	1
Zapalenie błony naczyniowej oka		0	0
Wymioty		0	2
Biegunka		0	0
Ból brzuszny		0	2
Ból głowy		3	2
Leukocytoza		3	0
Wysoki poziom wskaźnika opadania erytrocytów		3	1
Wysoki poziom białka C-reaktywnego		3	1
Wysoki poziom przeciwciał przeciwjądrowych		1	2

*przedstawiono jedynie dane dla pacjentów z CINCA/NOMID i MWS.

Tabela 128. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [80].

Badanie Maksimovic i wsp. 2008 [80]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: Brak danych.</p> <p>Czas badania: nie podano (rok publikacji 2008).</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) z jednej rodziny.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 3.</p> <p>Schemat podania: - anakinra w dawce początkowej 100 mg/dobę, po 6 miesiącach 100 mg co 2 dzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Co najmniej 6 miesięcy.</p>
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie nawrotu choroby, audiologiczna ocena słuchu, profil bezpieczeństwa.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> brak. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) i mutacją w genie <i>CIAS1</i>, z jednej rodziny. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, przeprowadzone w grupie 3 pacjentów z tej samej rodziny, niewielka liczba ocenianych punktów końcowych, wyniki podano w postaci opisowej, stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji.	

Tabela 129. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [80].

Pacjent	Płeć/wiek (lata)	Objawy	Wiek w jakim wystąpiły pierwsze objawy	Mutacja w genie <i>CIAS1</i>	Fenotyp
1	M/48	Przewlekła pokrzywka, ból stawów, nawracająca gorączka, zapalenie wielu stawów, zapalenie spojówek, wysypka występowała po ekspozycji an zimno, obustronny niedosłuch odbiorczy	6 miesięcy	V262G	MWS-FCAS
2	M/16	Przewlekła pokrzywka, ból stawów, czasem gorączka i zapalenie spojówek, powyższe objawy występujące po ekspozycji na zimno i trwające 12 godzin, słuch prawidłowy	6 miesięcy		FCAS
3	K/20	Ból stawów – kostki i nadgarstka, ostre, trwające 3 dni epizody nieswędzącej pokrzywki z gorączką i zapaleniem spojówek indukowane stresem, zakażeniem lub zmęczeniem, słuch prawidłowy	14 lat		MWS

K-kobieta, M-mężczyzna. MWS – ang. *Muckle-Wells Syndrome*; zespół Muckle-Wellsa. FCAS - ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; zespół rodzinnej zimnej pokrzywki.

Tabela 130. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) [81].

Badanie Hawkins i wsp. 2004 [81]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA. Ośrodk: Brak danych. Czas badania: nie podano (rok publikacji 2004). Sponsor: <i>Medical Research</i>	Pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa z jednej rodziny. Liczebność populacji ogółem: N= 3. Schemat podania: - anakinra w dawce początkowej 100 mg/dobę, po 2 tygodniach zmniejszona do 50 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego.	Okres leczenia i obserwacji: 3 miesiące.

<p><i>Council, NHS Research and Development funds, and the Special Trustees of St. Bartholomew's and the Royal London Joint Research Board</i></p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: - GRADE: niska</p>	<p><u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów choroby przeprowadzane przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. <i>Daily Diary</i>), <ul style="list-style-type: none"> • poziom CRP i SAA (początkowo co tydzień, potem co 2 tygodnie), <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>		
<p>• brak.</p>		
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>
<p>• pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa i mutacją w genie <i>CIAS1</i>, z jednej rodziny.</p>		<p>• Nie podano.</p>
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p>		
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone w grupie 3 pacjentów z tej samej rodziny, niewielka liczba ocenianych punktów końcowych, krótki okres leczenia i obserwacji.</p>		

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 131. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [81].

Pacjent	Cecha	Wartość początkowa	Płeć i wiek	Mutacja genu <i>CIAS1</i>	Występowanie wysypki, bólu stawów, gorączki, poważnego zmęczenia i niedosłuchu	Amyloidoza AA	Występowanie objawów po ekspozycji na niską temperaturę, niski wzrost, uwypuklenia czaszki, tarcza zastoinowa
1	SAA (mg/l)	146	kobieta, lat 42	V198M	tak	brak	tak
	CRP (mg/l)	56					
	hemoglobina (gm/dl)	11,5					
	liczba leukocytów	13,8					
	liczba płytek krwi	312					
2	SAA (mg/l)	264	mężczyzna, lat 22	V198M	tak	brak	tak
	CRP (mg/l)	129					
	hemoglobina (gm/dl)	12,1					
	liczba leukocytów	13,2					
	liczba płytek krwi	421					
3	SAA (mg/l)	193	kobieta, lat 15	V198M	tak	brak	tak
	CRP (mg/l)	59					
	hemoglobina (gm/dl)	7,3					
	liczba leukocytów	14,5					
	liczba płytek krwi	659					

CRP-białko C-reaktywne, SAA-surowiczy amyloid A.

Tabela 132. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [82].

Badanie Rowczenio i wsp. 2012 [82]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Czas badania: 2002-2011.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z mutacją V198M w genie <i>CIAS1</i>, w tym z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 19, pacjenci z CAPS leczeni anakinrą: N=3.</p> <p>Schemat podania: -anakinra w dawce 100 mg na dobę u dorosłych i 1 mg/kg u dzieci.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Brak danych.</p>	
		Oceniane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • poziom CRP i SAA. 	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji			
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z podejrzeniem choroby autozapalnej lub historią CAPS w rodzinie, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, przeprowadzone na mało licznej grupie osób (3 pacjentów z CAPS leczonych anakinrą), brak informacji na temat okresu leczenia i obserwacji, badanie jednoosrodkowe, niewielka liczba ocenianych punktów końcowych, nie oceniano profilu bezpieczeństwa.	

Tabela 133. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [82].

Pacjent	Opis przebiegu choroby
1	Wysypka o charakterze pokrzywki od urodzenia, później obrzęk stawów, silny ból kostki, bóle stawów i utrata słuchu rozpoznana w wieku 5 lat. W wieku 27 lat konieczne było zastosowanie aparatu słuchowego. Łagodne zmiany dymorficzne towarzyszące zespołowi CINCA/NOMID.
2	Dzieci pacjenta 1. Objawy choroby jak u pacjenta 1. Głuchota czuciowo-nerwowa w późnym dzieciństwie.
3	

Tabela 134. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID*) [83].

Badanie Frenkel i wsp. 2004 [83]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA. Ośrodki: brak danych. Czas badania: brak danych (rok publikacji 2004). Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: -	Pacjenci z zespołem CINCA/NOMID oraz mutacją negatywną w genie <i>CIAS1</i> . Liczebność populacji ogółem: N= 3. Schemat podania: -anakinra w dawce 1 mg/kg masy ciała w postaci wstrzyknięcia podskórnego. <u>Terapie dodatkowe:</u>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 20 tygodni.
		Oceniane punkty końcowe

<p>GRADE: niska</p>	<p>Steroidy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii, oceniano efekty kliniczne i markery stanu zapalnego po zastosowaniu anakinry oraz profil bezpieczeństwa terapii.
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>		
<ul style="list-style-type: none"> brak. 		
<p>Kryteria włączenia</p>	<p>Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z zespołem CINCA/NOMID oraz mutacją negatywną w genie <i>CIAS1</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p>		
<p>Badanie opisowe będące opisem 3 przypadków chorych, krótki okres leczenia i obserwacji (20 tygodni), brak podania szczegółowych wyników dotyczących skuteczności leczenia.</p>		

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [83].

Cecha	Pacjent		
	1	2	3
Płeć/wiek	Mężczyzna/4 lata	Kobieta/10 lat	Kobieta/8 lat
Wiek wystąpienia objawów	W momencie urodzenia		
Objawy ogólne	nawracająca gorączka, drażliwość, anemia	opóźnienie wzrostu/przyrostu masy ciała, nawracająca gorączka, drażliwość, anemia	nawracająca gorączka, anemia
Objawy neurologiczne	opóźnienie rozwoju, uwypuklenia czołowe, podniesione ciśnienie wewnątrzczaszkowe, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym	opóźnienie rozwoju, uwypuklenia czołowe, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym, powiększone przestrzenie pomiędzy oponami	nawracające bóle głowy, uwypuklenia czołowe, podniesione ciśnienie wewnątrzczaszkowe, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym
Objawy uszne	brak	zapalenie błony naczyniowej oka	tarcza zastoinowa, zapalenie błony naczyniowej oka
Objawy oczne	brak	Brak	utrata słuchu w zakresie 45 dB
Objawy skórne	swędząca wysypka o charakterze pokrzywki	nieswędząca wysypka o charakterze pokrzywki	nieswędząca wysypka o charakterze pokrzywki
Objawy stawowe	zapalenie stawu lewego kolana	obustronna, destrukcyjna artropatia kolan	przejściowe bóle stawów
Inne objawy	-	przejściowa kardiomiopatia, aseptyczne zapalenia szpiku	-

Tabela 136. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [84].

Badanie Biswas i wsp. 2010 [84]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: brak danych.</p> <p>Czas badania: brak danych (rok publikacji 2010).</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa należący do jednej rodziny.</p> <p>Liczebność populacji ogółem:</p> <p>N= 3.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>-anakinra w dawce 100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>Brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u></p> <p>1 rok.</p>	
		Oceniane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii, oceniano efekty kliniczne i markery stanu zapalnego po zastosowaniu anakinry. 	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji			
<ul style="list-style-type: none"> brak. 			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



• pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa należący do jednej rodziny.	• Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie będące opisem 3 przypadków chorych, stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji (1 rok), brak podania szczegółowych wyników skuteczności leczenia, brak oceny profilu bezpieczeństwa.	

Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome, MWS*) [84].

Cecha	Pacjent		
	1	2	3
Płeć/wiek	Kobieta/38 lat	Mężczyzna/15 lat	Mężczyzna/11 lat
Epizody gorączki, wysypki, bólu stawów, zapalenia błony naczyniowej oka	obecne	obecne	obecne
Utrata słuchu	obecna	obecna	obecna
Wiek rozpoznania głuchoty odbiorczej (lata)	Brak danych	4	4
Konieczność zastosowania obustronnego aparatu słuchowego	tak	tak	tak
Intensywna odpowiedź ostrej fazy w odpowiedzi na zimno	Brak danych	tak	tak
Pokrzywkowa wysypka w okresie neonatalnym	Brak danych	tak	tak
Ostre ataki zapalenia błony naczyniowej	Brak danych	tak	tak
Tarcza zastoinowa	Brak danych	tak	tak
Atrofia nerwu wzrokowego	Brak danych	tak	tak
Nawracające bóle głowy będące objawem zapalenia opon mózgowych	Brak danych	tak	Brak danych
Atrofia mózgu	Brak danych	tak	Brak danych
Oslabienie wzrostu	Brak danych	tak	tak

Tabela 138. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [85].

Badanie Lequerré i wsp. 2007 [85]	
Typ badania	Populacja
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: Brak danych.</p> <p>Czas badania: marzec 2004 – nie podano.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) z jednej rodziny.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 11, pacjenci leczeni anakinrą (N=2).</p> <p>Schemat podania: - anakinra w dawce 100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> Nie podano.</p>
	<p>Okres badania i obserwacji</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Co najmniej 2 lata.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna, • odpowiedź laboratoryjna, <ul style="list-style-type: none"> • ocena słuchu, • profil bezpieczeństwa.
<p>Kryteria włączenia</p>	<p>Kryteria wykluczenia</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



• pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) i mutacją w genie <i>CIAS1</i> , z jednej rodziny.	• Nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe, w którym podano opis tylko 2 chorych z tej samej rodziny leczonych anakinrą, brak podania szczegółowych wyników z zakresu odpowiedzi klinicznej.	

Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [85] (podana dla pacjentów leczonych anakinrą).

Cecha			Pacjent		
			1	2	
Wiek w momencie diagnozy			14	12	
Zaburzenia reumatyczne/zwyrodnieniowe	kliniczne	zapalenie licznych stawów	+	+	
		zaburzenia funkcjonalne	+	+	
		zanik objawów podczas ciąży	nie oceniano		
	wykazane w badaniu rentgenowskim	zwięźnienie szpar stawowych	+	+	
		stwardnienie kości wokół uszkodzeń z wysepkami kostnymi	+	+	
		biopsja błony maziowej	kosmki hiperplastyczne	+	nie oceniano
			złoża fibryny i IgA lub IgM	+	nie oceniano
nacieki leukocytarne	+		nie oceniano		
Objawy skórne	pokrzywka, nieswędzący skórny stan zapalny		+	+	
	siność		+	+	
	nacieki limfocytarne okołonaczyniowe w obrębie skóry właściwej		+	nie oceniano	
	skórny stan zapalny		+	nie oceniano	
Objawy uszne i oczne	zapalenie twardówki		+	+	
	tarcza zastoinowa		+	+	
	głuchota wymagająca aparatów słuchowych		+	+	
Demielinizacja mózgowa	pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego		-	+	

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	porażenie połowicze	-	-
	Liczba białych krwinek (/mm³)	8 200	18 000
	Wskaźnik opadania erytrocytów, ESR (mm/l)	60-90	60
	Hiperglobulinemia IgA/IgM (g/l)	6,1/3,4	5,9/1,9
	Mutacja genu <i>CIAS1</i> – c.1043C>T	+	+
	Antygeny zgodności tkankowej	DR4 ^{+/+}	DR4 ^{+/+}
	Białkomocz	-	-

Tabela 140. Charakterystyka prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [86].

Badanie Alejandre i wsp. 2014 [86]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie prospektywne, opisowe (seria przypadków), podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki kliniczne w Hiszpanii.</p> <p>Czas badania: brak danych (rok publikacji 2014).</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: -</p>	<p>Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS).</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 3, pacjenci leczeni anakinrą: N=2.</p> <p>Schemat podania: -anakinra, brak szczegółowych danych odnośnie dawkowania.</p> <p>Terapie dodatkowe: Brak danych</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Brak danych.</p>
		Oceniane punkty końcowe

<p>Ocena w skali NOS: - GRADE: niska</p>		
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie podano definicji punktów końcowych z zakresu oceny efektywności klinicznej stosowanej terapii, oceniano efekty kliniczne i markery stanu zapalnego po zastosowaniu anakinry.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) należący do jednej rodziny, <ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie podano.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone w grupie 3 pacjentów z tej samej rodziny (tylko 2 chorych leczonych anakinrą), niewielka liczba ocenianych punktów końcowych, wyniki podano w postaci opisowej, brak danych na temat dawkowania leku oraz okresu leczenia i obserwacji.</p>		

Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [86].

Cecha	Pacjent*		
	V:2	V:3	IV:2
Płeć	kobieta	kobieta	kobieta
Początek choroby	10 lat	po urodzeniu	w wieku nastoletnim
Wiek w momencie rozpoczęcia badania (lata)	24	22	54
Częstotliwość występowania epizodów choroby	2 lata	2-3 tygodnie	1-2 miesiące
Długość trwania epizodów choroby	do 48 godzin	24 godziny	24 godziny
Gorączka	-	38-39°C	38-39°C
Ból stawów	duże stawy	duże stawy	duże stawy
Ból brzucha	+	-	-
Zawroty głowy	łagodne	poważne	umiarkowane
Ból głowy	-	+	-
Występowanie wysypki	podczas epizodów	podczas epizodów	niezależna od epizodów
Nasilenie wysypki	łagodne	umiarkowane	poważne
Objawy oczne	nasilenie	umiarkowane	poważne
	zapalenie spojówek	+	+
	zapalenie błony naczyniowej oka	+	+
	zapalenie rogówki	+	+
Utrata słuchu	-	umiarkowane	poważne
Poziom reaktantów ostrej fazy	lekko podniesiony	podniesiony	podniesiony
Amyloidoza	nie oceniono	nie oceniono	nie oceniono

*cyfry rzymskie oznaczają pokolenie.

Tabela 142. Charakterystyka retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [87].

Badanie Tran i wsp. 2012 [87]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny.</p> <p>Czas badania: brak danych (rok publikacji 2012.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: -</p> <p>Ocena w skali NOS: -</p> <p>GRADE: niska</p>	<p>Mężczyźni z zespołem Muckle-Wellsa (MWS), mutacją w genie <i>CIAS1</i> i zaburzeniami płodności.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 9; grupa leczona anakinrą: N=2.</p> <p>Schemat podania: - anakinra, brak szczegółowych informacji odnośnie dawkowania.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> 1 pacjent otrzymywał testosteron.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Okres leczenia: 1 pacjent – ponad 2 lata; 2 pacjent – 4 dni.</p>	
		Oceniane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> • ocena objawów klinicznych choroby, • ocena płodności (liczba, witalność i żywotność plemników). 	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji			

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



• brak.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni z zespołem Muckle-Wellsa i zaburzeniami płodności, <li style="padding-left: 20px;">• obecność mutacji w genie <i>CIAS1</i>, • pisemna zgoda na pobranie nasienia. 	• brak.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, przeprowadzone w mało licznej grupie (tylko 2 chorych leczonych anakinrą, jeden pacjent otrzymywał lek tylko przez 4 dni), brak podania szczegółowych wyników oceny skuteczności klinicznej i brak oceny profilu bezpieczeństwa – badano wpływ leku na płodność mężczyzn.	

Tabela 143. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [87]*.

Pacjent	Mutacja	Wiek (lata)	Objętość (ml)	pH	Komórki/ml	Plemniki ($\times 10^6$ /ml)	Plemniki ogółem ($\times 10^6$)	Morfologia (% prawidłowych)	Żywotność	Ruchliwość
1	T348M	32	3,0	7,5	$<10^3$	0,6	1,8	NA	NA	NA
2	R260W	42	0,8	8,0	$<10^5$	0,0	0,0	NA	NA	NA

*przedstawiono charakterystykę pacjentów leczonych anakinrą.

Charakterystyka badań o niższej wiarygodności włączonych do niniejszej analizy klinicznej i charakterystyki populacji analizowanych w tych badaniach przedstawione zostały w rozdziale dotyczącym opisu badań o niższej wiarygodności 14.6.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono badania nieopublikowane (będące w toku lub z nieopublikowanymi wynikami) dotyczące stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) oraz kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), które opisano w poniższej tabeli.

Tabela 144. Charakterystyka badań nieopublikowanych [244], [245], [246], [247], [248].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
ANAKINRA							
[244]	<p>Identyfikator badania: NCT02326376</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Non-interventional PASS to Evaluate Safety of Kineret in Treatment of CAPS in Routine Clinical Care With Regard to Serious Infections, Malignancies, Injection Site Reactions, Allergic Reactions, Medication Errors Including Re-use of Syringe</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Trwa rekrutacja pacjentów	Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	20	Anakinra podawana w postaci wstrzyknięcia	Kwiecień 2015/ grudzień 2018
[245]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00214851</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Use of Kineret (Anakinra) in the Treatment of Familial Cold Urticaria</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Nova Scotia Health Authority</p>	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, otwarte bez grupy kontrolnej (fazy 1.)	Zakończone	Pacjenci z rodzinną zimną pokrzywką (FCAS)	8	Anakinra podawana w dawce 100 mg/dobę	Wrzesień 2005/ grudzień 2005

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
KANAKINUMAB							
[246]	<p>Identyfikator badania: NCT01105507</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Canakinumab (ACZ885) in Patients Aged 4 Years or Older Diagnosed With Cryopyrin-associated Periodic Syndromes (CAPS) in Canada</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, otwarte bez grupy kontrolnej	Zakończone	Pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	4	Kanakinumab (nie podano schematu podania)	Sierpień 2010/ maj 2012
[247]	<p>Identyfikator badania: NCT01576367</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label Extension Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab and the Efficacy and Safety of Childhood Vaccinations in Patients With Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS)</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej	Trwa rekrutacja pacjentów	Pediatryczni pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	15	Kanakinumab w dawce standardowej lub w dawce 2 mg/kg, podskórnie co 8 tygodni, z możliwością zwiększania dawki leku do 4, 6 lub 8 mg/kg (co 4-8 tygodni)	Styczeń 2012/ wrzesień 2015
[248]	<p>Identyfikator badania: NCT01302860</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A One-year Open-label, Multicenter Trial to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab</p>	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej	Zakończone	Pediatryczni pacjenci z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS)	17	Kanakinumab w dawce 2 mg/kg, podskórnie co 8 tygodni	Listopad 2010/ listopad 2014

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	(ACZ885) and the Efficacy and Safety of Childhood Vaccinations in Patients Aged 4 Years or Younger With Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS) Sponsor badania: Novartis Pharmaceuticals						

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 120 badań o niższej wiarygodności, w tym: 1 badanie kohortowe z grupą kontrolną opisane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego [119], 36 badań opisowych (serie przypadków poniżej 5 pacjentów) [79]-[94], [120]-[138], [163]-[164], [170]-[175] oraz 83 badania będące opisami pojedynczych przypadków: [95]-[118], [139]-[162], [165]-[169], [176]-[211]. Serie przypadków, do których włączono więcej niż dwóch pacjentów, ale w których liczba chorych z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny leczonych anakinrą nie przekraczała 5 pacjentów opisane zostały szczegółowo w rozdziale 6.1. Odszukano również 11 badań o niskiej wiarygodności dotyczących zastosowania kanakinumabu (badania obserwacyjne i opisowe przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych), w tym 10 badań opisowych: [212]-[242] oraz jedno badanie obserwacyjne [243]. W poniższych tabelach poniżej przedstawiono wyniki i wnioski (oraz charakterystykę badań wraz z opisem pacjentów i populacji) badań o niższej wiarygodności – badania przedstawione jedynie w postaci abstraktu, opisy pojedynczych przypadków oraz serii przypadków do których włączono tylko 2 pacjentów z CAPS przyjmujących anakinrę. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z poniższych badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania. W badaniach o niższej wiarygodności opisanych w poniższych tabelach anakinra i kanakinumab podawane były w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Tabela 145. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej 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 – populacja pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome, MWS*).

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opisy serii przypadków			
[88] Hawkins i wsp. 2003			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVC. Sponsor: Brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2003). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjenci (N=2), mężczyźni z zespołem Muckle-Wellsa (MWS) (mutacja R262W genu <i>CIAS1</i>) i zespołem nerczycowym spowodowanym amyloidozą A. Objawy kliniczne obejmowały codzienną gorączkę, wysypkę, zapalenie spojówek, ból stawów nóg oraz podniesiony i zmienny poziom SAA. Terapia kolchicyną, niskimi dawkami kortykosteroidów, chlorambucylem, lekami antyhistaminowymi, dapsonem, azatiopryną, mykofenolanem mofenylu i infliksymabem były nieskuteczne. Częściową odpowiedź uzyskano w wyniku zastosowania wysokiej dawki kortykosteroidów i talidomidu.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia – 6 miesięcy. Okres obserwacji – około 2 lat.</p>	<p>Objawy kliniczne choroby ustąpiły w przeciągu kilku godzin od podania anakinry, poziom SAA wrócił do wartości prawidłowych w przeciągu 3 dni i pozostał na poziomie 2 mg/l. Uzyskana odpowiedź utrzymywała się przez 6 miesięcy leczenia, białkomocz związany z amyloidozą stopniowo zmniejszał się z 11,2 g do 4,9 g u jednego chorego oraz z 10,2 g do 2,3 g u drugiego.</p>
Wnioski	Wyniki badania wykazały skuteczność leczenia anakinrą pacjentów z MWS i zespołem nerczycowym.		
[90] Dybowski i wsp. 2006 (artykuł w języku niemieckim, opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji- 2006). Ośrodki wykonujące: brak</p>	<p>Pacjentki z zespołem Muckle-Wellsa (MWS), N=2, kobieta w wieku 58 lat i jej 18-letnia córka. U chorych występowały nawracające epizody gorączki, bólu stawów i pokrzywki przez wiele lat. Obie kobiety charakteryzowały się mutacją w genie <i>CIAS1</i>. U 58-letniej kobiety wystąpiła częściowa głuchota i znaczna</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg podawana co 2 dni. Brak szczegółowych informacji na temat okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>U obydwu chorych obserwowano bardzo dobry efekt kliniczny zastosowanego leczenia z prawie całkowitym ustąpieniem wszystkich ostrych objawów choroby.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
danych. Opublikowane: tak.	utrata wzroku.		
Wnioski	Autorzy podkreślają wysoką skuteczność zastosowania anakinry w terapii pacjentów z zespołem MWS.		
[89] Gramlich i wsp. 2010 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena występowania autooprzeciwciał u pacjentów z zespołem Mucle-Wellsa (MWS) przed i po leczeniu anakinrą i kanakinumabem.</p> <p>Metodyka badania: ocena występowania autooprzeciwciał (przeciwjądrowych, przeciwko mięśniom gładkim, przeciwko śródbłonkowi, anty-sarkolemmalnych metodą immunofluorescencyjną) oraz przeciwciał przeciwko serotoninie, gangliozydom i IgG i IgM w tkance ośrodkowego układu nerwowego oceniane metodą ELISA.</p> <p>Populacja: 20 pacjentów z MWS; 8 mężczyzn, 12 kobiet; mediana wieku w momencie diagnozy choroby: 34 lata (zakres: 3,5-72).</p>	<p>Anakinra, kanakinumab, brak szczegółów odnośnie dawkowania leków. Okres leczenia i obserwacji – 6-12 miesięcy.</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia 3 (15%) pacjentów było pozytywnych wobec przeciwciał przeciwjądrowych, u 6 (30%) chorych wykazano przeciwciała skierowane przeciwko mięśniom gładkim, przeciwko śródbłonkowi oraz anty-sarkolemmalne. U 2 z 4 badanych wykazano przeciwciała anty-serotoninowe, u 2 z 15 anty-gangliozydowe, u 5 z 15 przeciwko tkance ośrodkowego układu nerwowego. Podczas terapii anakinrą obserwowano wystąpienie przeciwciał anty-gangliozydowych u 2 nowych pacjentów, nie wykazano zmian w odniesieniu do pozostałych analizowanych przeciwciał. Terapia kanakinumabem prowadziła do wystąpienia przeciwciał anty-jądrowych u 4 nowych pacjentów i anty-gangliozydowych u 1. nowego chorego.</p>
Wnioski	Przeciwciała anty-jądrowe, przeciwko serotoninie, gangliozydom i tkance ośrodkowego układu nerwowego mogą być obecne u nieleczonych pacjentów z MWS, zastosowanie terapii inhibitorami IL-1 może zwiększać odsetek pacjentów, u których one występują.		
[91], [92] Kozlova i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji –</p>	<p>Pacjentka w wieku 1,5 roku, u której występowały objawy zbliżone do objawów towarzyszących zespołowi Mucle-Wellsa (MWS) - cotygodniowe epizody gorączki i pokrzywki oraz podniesiony poziom</p>	<p>Anakinra, brak szczegółów odnośnie dawkowania leku, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry doprowadziło do całkowitego ustąpienia obserwowanych objawów chorobowych. W referencji nie podano bardziej szczegółowych informacji na temat efektów leczenia.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	markerów procesu zapalnego (ESR, CRP) i hipergammaglobulinemia. Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego wykazało ogniskowe i rozproszone zmiany, obserwowano też niewielkie opóźnienie rozwoju dziecka. U pacjentki wykazano mutację V200M w genie <i>CIAS1</i> . Druga z pacjentek nie była poddana terapii anakinrą.		
Wnioski	Anakinra stosowana w terapii zespołu Mucle-Wellsa prowadzi do całkowitego ustąpienia objawów towarzyszących tej jednostce chorobowej.		
[93], [94] Bujan Rivas i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			
Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Cel badania: Ocena kliniczna pacjentów z jednej rodziny z zespołem Mucle-Wellsa (MWS). Metodyka badania: przegląd rejestrów klinicznych 5 pacjentów, obejmujący: wiek wystąpienia objawów i diagnozy, wcześniejszą historię choroby, dane kliniczne, laboratoryjne, patologiczne i genetyczne, moment rozpoczęcia terapii, profil bezpieczeństwa leczenia. Populacja: 5 pacjentów z MWS z jednej rodziny. Pacjent w wieku 71 lat z zespołem nerczycowym i krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego, w historii choroby samo-przemijające epizody palindromicznego zapalenia jednego stawu i odbiorczy	Anakinra, brak szczegółów odnośnie dawkowania leku. Okres leczenia i obserwacji – 24 miesiące.	Wskutek zastosowania anakinry u dorosłych pacjentów (N=3) uzyskano szybkie ustąpienie objawów klinicznych, normalizację poziomu ESR, CRP i SAA, jak również stabilizację utraty słuchu. Dobowa utrata białka po 20 miesiącach leczenia pacjenta anakinrą wynosiła <500 mg, co świadczy o braku patologicznego białkomoczu. Działania niepożądane raportowane podczas zastosowanego leczenia obejmowały łagodną reakcję w miejscu wkłucia u wszystkich pacjentów i przejściowe łysienie u jednej dorosłej kobiety. Po 24 miesiącach od wdrożenia leczenia anakinrą u pacjentów nie występowały objawy kliniczne. U dziecka nie wystąpiły jeszcze objawy kliniczne od czasu diagnozy.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>niedosluch od połowy lat trzydziestych, bez nawracającej gorączki lub wysypki. Poziom reaktantów ostrej fazy był podniesiony. Zidentyfikowano mutację p.Ala-439-Thr w genie <i>CIAS1</i>. Czterech członków rodziny (3 dorosłych: 2 mężczyzn i 1 kobieta) oraz dziewczynka w wieku 12 lat również posiadało tą mutację. U trzech dorosłych w wieku dorosłym wystąpiła głuchota odbiorcza i podniesienie poziomu SAA, dwóch mężczyzn doświadczyło również nawracającego zapalenia osierdza i zapalenia jednego stawu od połowy lat dwudziestych.</p>		
Wnioski	<p>Autorzy opisują przypadek nietypowego fenotypu CAPS, prowadzącego do manifestacji objawów klinicznych dopiero w drugiej/trzeciej dekadzie życia. Identyfikacja genetyczna pozwoliła na postawienie diagnozy u pozostałych członków rodziny i wdrożenie skutecznego leczenia anakinrą.</p>		
Opisy przypadków			
[95] Hansmann i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 29 lat, u której w wieku 17 lat zdiagnozowano zespół Mucle-Wellsa (MWS). U pacjentki występował ból stawów, zmiany skórne (osutka), zmęczenie oraz postępująca utrata słuchu w prawym uchu w okresie dzieciństwa.</p>	<p>Anakinra, wprowadzona w wieku 21 lat, brak szczegółów odnośnie dawkowania leku. Anakinra została zamieniona na kanakinumab, a w okresie ciąży pacjentka ponownie przyjmowała anakinrę (ze względów bezpieczeństwa). Brak szczegółowych informacji na temat okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry, a następnie kanakinumabu doprowadziło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych i bólu stawów oraz poprawy w zakresie odczucia zmęczenia, nastąpiło też zahamowanie utraty słuchu. Zastosowanie anakinry podczas ciąży prowadziło do urodzenia zdrowego dziecka (z mutacją CAPS). Podczas karmienia pacjentka przerwała terapię (na 4 miesiące) co doprowadziło do znaczącego pogorszenia słuchu (około 20-30 decybeli w częstotliwościach najistotniejszych dla rozpoznawania mowy).</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Długotrwałe zahamowanie aktywności IL-1 zapobiega osłabieniu słuchu w przebiegu CAPS. Zaprzymanie terapii może skutkować szybką i znaczącą utratą słuchu, wymagającą szybkiego wznowienia leczenia.		
[96] Arias-Santiago i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjent w wieku 1 miesiąca, u którego na podstawie badań genetycznych zdiagnozowano zespół Mucle-Wellsa (MWS). U chorego od urodzenia obserwowano zanikającą, rumieniową wysypkę z obrzękiem na tułowiu i kończynach. Pacjent doświadczał także nawracających epizodów wysokiej gorączki i głuchoty/niedosłuchu odbiorczego. Badania laboratoryjne były w normie, biopsja skórna wykazała pokrzywkowe zapalenie naczyń.	Kortykosteroidy podawane systemowo. Anakinra. Brak szczegółów odnośnie dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.	Leczenie kortykosteroidami podawanymi systemowo zmniejszyło zmiany skórne. Zastosowanie anakinry doprowadziło do znaczącego zmniejszenia wysypki i występowania epizodów gorączki.
Wnioski	Anakinra doprowadziła do znaczącego zmniejszenia objawów zespołu Mucle-Wellsa u 1-miesięcznego chłopca.		
[97] Broderick i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji- 2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 14 miesięcy z zespołem Mucle-Wellsa (MWS) i mutacją negatywną. Przyjęta z powodu 8-dniowej gorączki, przekrwienia spojówek, wysypki i drażliwości po nieskomplikowanej chorobie górnych dróg oddechowych. U chorej występowały epizody przejściowej wysypki o charakterze pokrzywki. Obserwowano znaczące podniesienie poziomu reaktantów ostrej fazy: CRP=2,2 mg/dl, ESR=43 mm/godz., płytki krwi=697 000 bez objawów infekcji. Wyniki biopsji skóry wskazywały na CAPS. Zastosowanie immunoglobulin i infliksymabu nie	Anakinra w wysokiej dawce. Brak bardziej szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i okresu obserwacji.	Zastosowanie anakinry prowadziło do całkowitego ustąpienia objawów choroby i normalizacji poziomu reaktantów ostrej fazy.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	przyniosło trwałej i skutecznej poprawy stanu zdrowia.		
Wnioski	Anakinra okazała się skuteczna u pacjentki z zespołem MWS i mutacją negatywną.		
[98] Bantz i wsp. 2012 (opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2012). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 15 miesięcy z zespołem Mucle-Wellsa (MWS). Przyjęta z powodu wysypki o charakterze pokrzywki i utrzymującej się gorączki. Obserwowano przewlekłe podniesienie poziomu reaktantów ostrej fazy: CRP, ESR, liczby białych krwinek, ferrytyny i triglicerydów oraz anemię. Leczenie cyklosporyną, naproksenem i steroidami okazało się nieskuteczne. U pacjentki wykazano mutację R490K w 3. eksonie genu <i>CIAS1</i> .	Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i okresu obserwacji.	Zastosowanie anakinry prowadziło do znaczącej poprawy stanu zdrowia pacjentki.
Wnioski	Anakinra okazała się skuteczna w terapii dziecka z zespołem MWS i mutacją R490K.		
[99] Klein i wsp. 2010 (artykuł w języku niemieckim, opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 8 lat z zespołem Mucle-Wellsa (MWS), u której obserwowano nawracającą gorączkę, pokrzywkę, nawracające zapalenie stawu biodrowego, zapalenie kości, obustronne zapalenie błony naczyniowej oka oraz podniesiony poziom CRP i SAA. Wykazano również progresywną odbiorczą utratę słuchu.	Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 2 lata.	Po rozpoczęciu leczenia anakinrą obserwowano prawie całkowite ustąpienie klinicznych objawów choroby, utrzymujące się przez 2 lata leczenia. Wykazano też szybką normalizację poziomu CRP i SAA. U pacjentki nastąpiła też całkowita poprawa obserwowanego przed terapią niedosłuchu w okresie 2 miesięcy od wprowadzenia anakinry.
Wnioski	Wyniki opisu przypadku wskazują na możliwość uzyskania całkowitej poprawy słuchu, u pacjentów z zespołem MWS i postępującą odbiorczą utratą słuchu, pod warunkiem wczesnego wprowadzenia do leczenia anakinry.		
[100] Rynne i wsp. 2006			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2006). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 59 lat z poważnym zespołem Mucle-Wellsa (MWS), nieleczonym prawidłowo od 15 lat. Pacjentka prezentowała większość objawów charakterystycznych dla MWS, dodatkowo część objawów charakterystycznych dla FCAS i CINCA/NOMID. Należały do nich: indukcja objawów zimnem, tarcza zastoinowa, przewlekłe, aseptyczne zapalenie opon mózgowych i bóle głowy wywołane wysokim ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Nie wykazano mutacji w genie <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra, brak szczegółowych danych odnośnie dawkowania. Okres leczenia i obserwacji – 2 lata.</p>	<p>Zastosowanie leczenia anakinrą doprowadziło do ustąpienia objawów zapalenia w przebiegu 24-48 godzin od padania leku i szybkiej normalizacji CRP (z >160 mg/l do <10 mg/l) i SAA (z 415 mg/l do 12,6 mg/l) po 4 tygodniach terapii. Obserwowano też normalizację ciśnienia wewnątrzczaszkowego i liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przed leczeniem najwyższe ciśnienie wewnątrzczaszkowe wynosiło 42 cm, liczba białych krwinek 35 x 10⁶/l, po 6 tygodniach terapii wartości wynosiły odpowiednio: 19,5 cm i 11 x 10⁶/l. Powyższe wyniki korespondowały ze znaczącą redukcją nasilenia częstości występowania bólów głowy. Obserwowano znaczącą poprawę słuchu, co spowodowało możliwość odstawienia aparatu słuchowego.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Terapia anakinrą zastosowana u pacjentki z poważnym zespołem MWS prowadziła do ustąpienia większości ostrych objawów choroby, dodatkowo spowodowała znaczącą poprawę słuchu.</p>		
<p>[101] Alexander i wsp. 2005</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2005). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 70 lat z zespołem Mucle-Wellsa (MWS) i mutacją genu <i>CIAS1</i> (R260W) oraz utratą widzenia w jednym oku (pozostała zdolność widzenia ruchów i rozróżnienie ciemności i jasności), które wystąpiło w ciągu kilku dni. U chorej występowała gorączka i wysypka o charakterze pokrzywki. Pacjentka przeszła wcześniej zabieg obustronnej korekcji zaćmy. W lewym oku wykazano obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Raportowano podniesiony poziom</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Brak informacji na temat okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Po podaniu leku gorączka i wysypka ustąpiły po 24 godzinach, pacjentka raportowała poprawę samopoczucia. Obserwowano też poprawę widzenia w okresie 10 dni oraz normalizację poziomu SAA w okresie 6 dni (poniżej 2 mg/l).</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	CRP: 32 mg/l i ESR: 36 mm/godz. Zastosowanie wysokiej dawki kortykosteroidów nie dało poprawy widzenia.		
Wnioski	W badaniu obserwowano nie tylko znaczącą poprawę w zakresie klasycznych objawów MWS ale również poprawę w zakresie ostrości widzenia i zakresu pola widzenia.		
[102] Gorovoy i wsp. 2013			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 43 lat z zespołem Mucle-Wellsa (MWS), w przebiegu którego wystąpiło przewlekłe zapalenie rogówki. U chorej występował postępujący, obustronny obrzęk podścieliska, pacjentka poddana została zabiegowi usunięcia zaćmy z wszczepieniem soczewki oraz zabiegom związanym z jaskrą.	Anakinra, brak informacji na temat dawkowania, okres leczenia i obserwacji – 1 rok.	Zastosowanie anakinry doprowadziło do poprawy w zakresie objawów systemowych choroby, nie wpłynęło jednak na problemy oczne.
Wnioski	Zastosowanie anakinry przyniosło poprawę w zakresie redukcji objawów systemowych, ale nie doprowadziło do poprawy w zakresie zaburzeń wzroku.		
[103] Ait-Abdesselam i wsp. 2010			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 26 lat z nietypowym zespołem Mucle-Wellsa (MWS) i mutacją w genie <i>CZAS1</i> (T348M). Od 14 lat występowało u niej zapalenie wielostawowe, szczególnie po ekspozycji na zimno, nawracająca wysypka, niewielka gorączka, niedosłuch i zapalenie nadtwardówki. Występowało też podniesienie poziomu markerów zapalenia: ESR=46 mm/godz., CRP=69 mg/l. Nie obserwowano białkomoczu, stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło 55 µmol/l.	Anakinra w dawce 100 mg/dobę (następnie lek podawano co 2. dzień, potem znów codziennie). Okres leczenia i obserwacji – 5 lat.	Po 6 miesiącach terapii nastąpiło pogorszenie zarówno objawów klinicznych jak i parametrów laboratoryjnych. Stosowanie się do zaleceń lekarskich u pacjentki w tym czasie było niewielkie ze względu na występujące infekcje, przyrost wagi i chęć zajścia w ciążę. Wprowadzono nowy schemat leczenia anakinrą co 2. dzień. Pomimo terapii u chorej wystąpił obrzęk kończyn dolnych, białkomocz (do 5 g/dobę), hipoalbuminemia (26 g/l). Poziom kreatyniny w osoczu wynosił 56 µmol/l. Rozpoznano amyloidozę AA. W tym czasie obserwowano: poziom CRP=14 mg/l, wartość ESR=58 mm, SAA=35mg/l. Rozpoczęto podawanie anakinry

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			każdego dnia, 6 miesięcy później nastąpiła normalizacja parametrów laboratoryjnych i poprawa w zakresie objawów klinicznych (ESR=16 mm, CRP<5 mg/l). W okresie 3 dalszych lat leczenia obserwowano trwałą remisję choroby i białkomocz wynoszący 0,8 g/dobę.
Wnioski	Wyniki badania wskazują na konieczność stosowania leczenia anakiną w odpowiedniej, zalecanej dawce, z uwzględnieniem regularności przyjmowania leku.		
[104] Zeft i wsp. 2007			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 10 lat z zespołem Mucle-Wellsa (MWS), z historią epizodów stanu zapalnego charakteryzowanych przez nieswędzącą pokrzywkę (zwykle wywołaną przez zimno), gorączkę (która często skutecznie była leczona za pomocą NSAIDs) i objawy stawowe. Wraz z czasem objawy stawały się coraz bardziej trwałe, a pacjent rozwinął zapalenia stawów nóg bez zmian w badaniu radiologicznym oraz zapalenie spojówek, łagodne bóle głowy, słaby przyrost masy ciała oraz dystalną sinicę po ekspozycji na zimno. U chorego nie obserwowano zaburzeń słuchu i zmian neurologicznych oraz białkomoczu, wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na przewlekły stan zapalny: liczba białych krwinek - zakres: 8-18 x 10³/μl; płytki krwi-zakres: 377-585 x 10³/μl; ESR - zakres: 17-73 mm/godz. U chorego wykazano nową mutację w genie <i>CIAS1</i> (T436A).</p>	<p>Anakinra w dawce 0,3-1 mg/kg/dobę, wprowadzona w wieku 9 lat. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Anakinra prowadziła do uzyskania odpowiedzi klinicznej w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia. U pacjenta raportowano ustąpienie zapalenia stawów i spojówek oraz zmniejszenie częstotliwości występowania wysypki i poprawę w zakresie laboratoryjnych wskaźników zapalenia: liczba białych krwinek - zakres: 7-8 x 10³/μl; płytki krwi-zakres: 302-363 x 10³/μl; ESR - zakres: 8-31 mm/godz. Rodzina pacjenta zmniejszyła początkową dawkę leku z 0,9 mg/kg/dobę do 0,3 mg/kg/dobę, co wywołało nawrót choroby i konieczność zwiększenia dawki do 1 mg/kg/dobę.</p>
Wnioski	Zastosowanie anakinry prowadziło do uzyskania szybkiej odpowiedzi klinicznej i laboratoryjnej, a znaczące zmniejszenie dawki leku wywołało nawrót choroby		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
wymagający powrotu do pierwotnego dawkowania (1 mg/kg/dobę).			
[105] Ramos i wsp. 2005			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: grant 003110 from the 'MARATO TV3' Foundation. Rok badania: (rok publikacji – 2005). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 3 lat z zespołem Mucle-Wellsa (MWS). Objawy choroby wystąpiły u pacjenta w wieku 9 miesięcy i obejmowały trwające 4-6 tygodni epizody stanu zapalnego z występowaniem wysokiej gorączki, pokrzywkowej wysypki, bólu brzucha i głowy, drażliwości będącej wtórnym objawem łagodnego, przewlekłego aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia spojówek, bólu i zapalenia stawów a czasem biegunki. Nie obserwowano występowania amyloidozy typu AA ani głuchoty odbiorczej. Podczas wszystkich epizodów choroby występowało wysokie podniesienie poziomu CRP i SAA. U chorego wykazano mutację w genie <i>CIAS1</i> (T438A).</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 9 miesięcy.</p>	<p>Przed wprowadzeniem anakinry pacjent przyjmował NSAIDs i kortykosteroidy bez uzyskania odpowiedzi na leczenie. Po rozpoczęciu terapii anakinrą obserwowano całkowite ustąpienie: pokrzywkowej wysypki, drażliwości, gorączki, zapalenia spojówek i bólu brzucha w okresie 24 godzin od pierwszej iniekcji oraz ustąpienia objawów zajęcia stawów w okresie 48 godzin. Podobnie w czasie pierwszego tygodnia terapii wykazano znaczący spadek poziomu reaktantów ostrej fazy. Obserwowane efekty utrzymywały się podczas 9 miesięcy leczenia i obserwacji, bez występowania działań niepożądanych. Próba obniżenia dawki anakinry do 0,75 mg/kg/dobę prowadziła do wystąpienia gorączki, bólu głowy i ogólnego dyskomfortu, które ustąpiły po ponownym podniesieniu dawki.</p>
Wnioski	Wykazano korzystną odpowiedź na leczenie anakinrą u pediatrycznego pacjenta z zespołem MWS, z zachowaniem dobrego profilu bezpieczeństwa.		
[106] Orkwis i wsp. 2013			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych.</p>	<p>Pacjent w wieku 25 lat z zespołem Mucle-Wellsa (MWS) i nawracającymi epizodami pokrzywki, gorączki i postępującego niedosłuchu od urodzenia. Wykazano podniesiony poziom CRP i ESR oraz mutację w genie <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Leczenie anakinrą prowadziło do ustąpienia objawów choroby.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opublikowane: tak.			
Wnioski	Opis przypadku potwierdza skuteczność leczenia chorych z zespołem MWS anakinrą.		
[107] Eungdamrong i wsp. 2013			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 35 lat z zespołem Mucle-Wellsa (MWS), od urodzenia cierpiał na uogólnioną oporną na leczenie pokrzywkę oraz głuchotę odbiorczą. Okresowo występował też ból stawów (głównie kostek oraz stawów proksymalnych międzypaliczkowych i stóp). Nie raportowano skrócenia oddechu, nudności, wymiotów lub bólu brzucha. U chorego wykazano mutację D305N w genie <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę, metotreksat w dawce 10 mg raz w tygodniu. Brak informacji na temat okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>U pacjenta obserwowano szybkie ustąpienie objawów, utrzymujące się do końca okresu obserwacji. Raportowano ustąpienie pokrzywki i bólu stawów oraz stabilizację utraty słuchu.</p>
Wnioski	Wykazano dobrą kontrolę objawów choroby u pacjenta, u którego zespół MWS rozpoznano w wieku 35 lat.		
[108] Dalgic i wsp. 2007			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>14-letni pacjent z zespołem Mucle-Wellsa (MWS), z powiększeniem wątroby i śledziona. U pacjenta występowało: opóźnienie wzrostu (wzrost i masa ciała poniżej 3. centyla), nieco dymorficzny wygląd twarzy, nieswędząca wysypka, palce pałczkowate, zapalenie spojówek, powiększenie węzłów chłonnych, obustronna tarcza zastoinowa. Pacjent nie wykazywał objawów neurologicznych. Historia medyczna pacjenta zaczęła się od powtarzających się hospitalizacji po okresie noworodkowym z powodu nawracających</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji: brak danych.</p>	<p>Po pierwszym dniu leczenia anakinrą zaobserwowano ustąpienie pokrzywki. Po miesiącu leczenia zaobserwowano również normalizację poziomu CRP=2 mg/dl i ESR=12 mm/godz. Stwierdzono również poprawę słuchu. Leczenie było dobrze tolerowane i nie wystąpiły działania niepożądane.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>objawów: gorączki, bólu stawów, uogólnionej pokrzywki, bólu brzucha, z towarzyszącą odpowiedzią ostrej fazy. W wieku 13 lat u pacjenta została stwierdzona głuchota odbiorcza. Pacjent był leczony kolchicyną, jednak terapia nie przyniosła skutku.</p> <p>Badania laboratoryjne wykazały łagodną niedokrwistość mikrocytarną, leukocytozę (białe krwinki=13 000/mm³), podwyższony ESR=80 mm/godz., podwyższony poziom CRP=147 mg/dl i fibrynogenu=410 mg/dl. Stwierdzono również mutację I480F w genie <i>CIAS1</i>.</p>		
Wnioski	Leczenie anakinrą spowodowało ustąpienie objawów zapalnych i normalizację parametrów serologicznych u pacjenta z zespołem MWS oraz pewnymi cechami zespołu CINCA/NOMID.		
[109] Headley i wsp. 2014			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2014).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 34 lat z zespołem Muckle-Wellsa, która od okresu niemowlęcego cierpiała na epizodyczne gorączki, bóle stawów, kolan i nadgarstków, zapalenie stawów, bóle mięśni, wysypkę pokrzywkową, zapalenie spojówek/nadtwardówki.</p> <p>Objawy często miały spontanicznie w ciągu 24-48 godzin, bez konkretnego leczenia. W wieku 16 lat u pacjentki zdiagnozowano również głuchotę odbiorczą, a po kilku latach pojawił się szum w uszach. Po 22 miesiącach próby naturalnego poczęcia dziecka, u pacjentki zdiagnozowano niepłodność idiopatyczną. Dopiero po zapłodnieniu <i>in vitro</i> pacjentka zaszła w</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 4 tygodnie.</p>	<p>W wyniku leczenia anakinrą u pacjentki nastąpiła duża poprawa kliniczna. Po rozpoczęciu leczenia obserwowano spadek w codziennej ocenie 5 objawów CAPS – wysypki, bólu stawów, zmęczenia, gorączki i zaczerwienienia oczu, który utrzymywał się przez cały okres leczenia. Tydzień po zakończeniu leczenia stwierdzono również łagodną poprawę słuchu. Po przerwaniu terapii obserwowano stopniowy nawrót choroby. Przerwanie leczenia było spowodowane naturalnym poczęciem/zajściem w ciążę i decyzją chorej o zaprzestaniu terapii, którą wznowiono po urodzeniu dziecka.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>ciążę. W ciągu 24 godzin po urodzeniu, u dziecka wystąpiła wysypka i zapalenie spojówek.</p> <p>Potwierdzono, że zarówno matka jak i dziecko chorują na MWS. Badanie oczu matki wykazało obustronne zapalenie nerwu wzrokowego. Stwierdzono również łagodne zapalenie naczyń bez rozwiniętego zwyrodnienia. Zdiagnozowano dodatkowo łagodne powiększenie wątroby i śledziony. Pacjentka nie była leczona kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi i kolchicyną. W wyniku badań genetycznych u pacjentki stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>		
Wnioski	Anakinra okazała się skuteczna w leczeniu zespołu MWS, dodatkowo podczas leczenia anakinrą pacjentka dotychczas nieświadomie naturalnie zaszła w ciążę.		
[110] Koike i wsp. 2007			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2007).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>23-letnia pacjentka z zespołem Muckle-Wellsa (MWS), która skarżyła się na nawracającą gorączkę, zapalenie spojówek, bóle brzucha, zapalenie stawów i pokrzywkową wysypkę wywołaną zimnem.</p> <p>Wymienione epizody zaczęły się już w dzieciństwie. W wieku 8 lat u pacjentki wystąpiła odbiorcza utrata słuchu. Od tego czasu słuch dalej się pogarszał. W wieku 20 lat u pacjentki stwierdzono niedokrwistość, leukocytozę oraz podwyższony poziom CRP. W momencie zgłoszenia się do szpitala u chorej obserwowano: niski wzrost (144,5 cm), gorączkę</p>	<p>Anakinra w dawce 50 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 2 miesiące.</p>	<p>U pacjentki wystąpiła natychmiastowa odpowiedź na leczenie anakinrą. Objawy zapalne nie powtarzały się, spadł poziom CRP (0,7 mg/dl) oraz SAA (10 µg/ml). Słuch pacjentki nie poprawił się w ciągu dwóch miesięcy leczenia.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>38°C, spuchnięte migdałki i kostki. Grzbiet nosa pacjentki był spłaszczony, występowało u niej zapalenie spojówek, które zmniejszyło się samoistnie w ciągu kilku dni. Stwierdzono dodatkowo łagodne, obustronne zapalenie tęczówek. Pacjentka miała podwyższony poziom CRP (8,8 mg/dl), ESR (107 mm/godz.) oraz SAA (107 µg/ml). Od trzeciego dnia hospitalizacji pacjentka zaczęła skarżyć się na bóle brzucha. Stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>		
Wnioski	Wykazano skuteczność anakinry w leczeniu objawów zapalnych zespołu MWS, nie obserwowano jednak poprawy słuchu w wyniku zastosowanej terapii.		
[111] Mirault i wsp. 2006			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2006). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>22-letnia kobieta z zespołem Muckle-Wellsa (MWS), która została zdiagnozowana 3 miesiące wcześniej. W wieku 8 lat u pacjentki wystąpiło zapalenie stawów z wysypką. Miała wtedy podwyższony poziom CRP (60 mg/l) oraz białych krwinek (19000/mm³). Zastosowano 4-dniowe leczenie za pomocą NSAIDs, które było skuteczne. Około rok później pacjentka poinformowała o progresywnej utracie słuchu. W wyniku badań potwierdzono obustronną głuchotę w wieku 12 lat, w wieku 19 lat konieczne było zastosowanie aparatu słuchowego. Wysypka, zapalenie spojówek, bóle stawów i zapalenie błony maziowej występowały co 3-4 lata i za każdym razem były leczone za pomocą NSAIDs. W wyniku badań genetycznych u pacjentki stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 18 miesięcy.</p>	<p>Po miesiącu leczenia anakinrą zmniejszył się poziom CRP (24 mg/l), a po 2 miesiącach leczenia prawie znormalizował (6,9 ml/l). Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono prawie całkowite ustąpienie głuchoty. Nie zaobserwowano już więcej wysypki, gorączki czy bólu stawów.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	W wyniku leczenia anakinrą pacjentki z zespołem MWS ustąpiły wszystkie objawy kliniczne, nastąpiła też poprawa słuchu.		
[112] Murphy i wsp. 2011			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	47-letni mężczyzna z zespołem Muckle-Wellsa, który od 40 lat cierpiał na epizody bólu i obrzęku stawów, zapalenia spojówek i gorączki. Od kilkunastu lat występowała u niego wysypka i rozwinął się niedosłuch odbiorczy. U pacjenta wystąpiło również zapalenie osierdzia spowodowane leczeniem sterydami. Dodatkowo chorował na raka nerki. Trójka z ośmiorga dzieci pacjenta cierpiała na podobne objawy (ból stawów, zapalenie spojówek). U wszystkich pacjentów stwierdzono również mutację genu <i>CIAS1</i> .	Anakinra, brak podanej dawki. Okres leczenia i obserwacji: brak danych.	Po wprowadzeniu anakinry do leczenia, w ciągu 1-2 miesięcy, zapalenie spojówek i ból stawów ustąpiły u każdego z członków rodziny. U dzieci stwierdzono również poprawę słuchu (5-10 dB) w ciągu 3 miesięcy leczenia. Każde przerwanie stosowania anakinry powodowało u pacjenta nawrót zapalenia osierdzia.
Wnioski	Leczenie anakinrą prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych towarzyszących zespołowi MWS.		
[113] Sabroe i wsp. 2013			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	51-letni mężczyzna z zespołem Muckle-Wellsa (MWS), u którego od urodzenia występowała swędząca pokrzywka z bąblami. Wraz ze wzrostem nasilenia i częstotliwości występowania wysypki u pacjenta pojawiły się nocne poty. Pacjent był przykuty do łóżka w czasie ciężkiej hipoglikemii. Po podaniu leków przeciwhistaminowych, kolchicyny i NSAIDs, stan pacjenta pogorszył się. Poziom SAA był podwyższony i wynosił 355 mg/l. Nie stwierdzono mutacji genu <i>CIAS1</i> .	Anakinra w dawce 50-100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 2,5 roku.	W ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia anakinrą ustąpiła wysypka. Markery zapalne znormalizowały się w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Na początku leczenia u pacjenta wystąpiła neutropenia i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Po obniżeniu dawki do 50 mg/dobę działania niepożądane ustąpiły.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	W wyniku zastosowania anakinry ustąpiły wszystkie objawy kliniczne zespołu MWS pacjenta. Działania niepożądane ustąpiły po obniżeniu dawki leku.		
[114] Stew i wsp. 2013			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Dziewczynka w wieku 6 lat z zespołem Muckle-Wellsa (MWS). Dwa dni po urodzeniu u pacjentki wystąpiła łagodna wysypka. Badania krwi wykazały łagodną neutrofilie i niedokrwistość. W wieku 4 lat u dziecka stwierdzono niedosłuch, dziewczynka słabo mówiła. W wieku 6 lat konieczne było zastosowanie aparatu słuchowego.</p>	<p>Anakinra, brak danych ma temat dawki. Okres leczenia i obserwacji – 2 lata.</p>	<p>W wyniku leczenia anakinrą słuch dziewczynki poprawił się, a wysypka ustąpiła.</p>
Wnioski	Leczenie anakinrą prowadziło do zmniejszenia objawów choroby i poprawy słuchu dziecka.		
[117] Yamazaki i wsp. 2008			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2008). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>8-letnia pacjentka z zespołem Muckle-Wellsa (MWS), który został zdiagnozowany rok wcześniej. Dziewczynka urodziła się w 36. tygodniu ciąży. Cztery miesiące po urodzeniu u dziecka zaczęła występować wysypka znajdująca się na twarzy, której towarzyszyła gorączka. W wieku 6 lat u pacjentki pojawiły się dodatkowo bóle stawów i zapalenie spojówek. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną liczbę białych krwinek (10 000 komórek/l), CRP (2-8 mg/dl), SAA (39-732 g/ml), IL-1 (329 pg/ml) i IgD (27-40 mg/ml). W wieku 8 lat u dziewczynki stwierdzono obustronny niedosłuch. W wyniku badań genetycznych stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 3 miesiące.</p>	<p>Po dwóch tygodniach leczenia anakinrą markery zapalne były w normie: CPR 0,01 mg/dl; SAA 2,5 mg/ml; IL-1 20 pg/ml; IgD 6,5 mg/dl). Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie niedosłuchu. Podczas leczenia nie zaobserwowano epizodów gorączki, bólu stawów i wysypki.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Terapia anakinrą doprowadziła do ustąpienia objawów zapalnych oraz niedosłuchu w przebiegu zespołu MWS.		
[118] Gerard i wsp. 2007			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 64 lat, z zespołem Mucle-Wellsa (MWS) trwającym od urodzenia.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę, podawana następnie w dawce 100 mg co 2. dzień. Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.</p>	<p>Po zastosowaniu leku obserwowano ustąpienie codziennej wysypki, bólu/zapalenia stawów łokci i kolan, hiperleukocytozy i biologicznych objawów zapalenia. Po miesiącu terapii subiektywny wskaźnik oceny nasilenia choroby MWS obniżył się z 80/100 do wartości 0, ocena bólu w wizualnej skali analogowej z 72 do 0, ESR z 88 do 15, CRP z 103 mg/l do 4 mg/l i leukocytoza z $11,67 \times 10^9/l$ do $7,10$. Nie obserwowano wpływu leczenia anakinrą jedynie na głuchotę odbiorczą. W miesiąc po zastosowaniu leku w dawce 100 mg co 2. dzień nie obserwowano nawrotu objawów klinicznych (wykazano niewielkie podniesienie ESR (24 mm), CRP (7,2 mg/l), liczba leukocytów utrzymywała się na dotychczasowym poziomie. Po 6 miesiącach leczenia anakinrą w niższej dawce u pacjenta nadal nie wystąpił nawrót choroby, wartość ESR=25 mm, poziom CRP=7,8 mg/l, obserwowano łagodną leukopenię ($6,16 \times 10^9/l$).</p>
Wnioski	Autorzy przedstawiają przypadek pacjenta skutecznie leczonego w okresie 6 miesięcy dawką anakinry niższą od zalecanej - 100 mg na dobę co 2. dzień.		
[115] Naz Villalba i wsp. 2016			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2016). Ośrodki wykonujące: brak danych.</p>	<p>Pacjentka w wieku 5 lat, z zespołem Mucle-Wellsa (MWS). U dziewczynki występowała nawracająca wysypka skórna bez epizodów gorączki, podwyższony poziom białych krwinek, podniesione wartości ESR i CRP. W dalszym przebiegu choroby wystąpiły silne bóle głowy, rozpoznano podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i tarczę zastoinową. Wykazano też</p>	<p>Anakinra w dawce 30 mg/dobę (2 mg/kg masy ciała). Okres leczenia i obserwacji – 9 miesięcy.</p>	<p>W ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia anakinrą ustąpiła wysypka, w okresie miesiąca unormował się poziom CRP i ESR. Obserwowano też poprawę w zakresie tarczy zastoinowej i zmniejszenie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Profil bezpieczeństwa terapii był korzystny.</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opublikowane: tak.	mutację T348M w genie <i>CIAS1</i> .		
Wnioski	Terapia anakinrą była skuteczna i bezpieczną u dziecka z zespołem Mucle-Wellsa.		
[116] Mensa-Vilaro i wsp. 2016			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: <i>European Research Council (ERC-2013-CoG 614578 to Pablo Pelegrin)</i> i <i>Instituto Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (PI13/00174 to Pablo Pelegrin)</i>.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2016).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 64 lat, z zespołem Mucle-Wellsa (MWS), o późnym początku. W wieku 56 lat u pacjenta zaczęły występować nawracające epizody wysypki o charakterze pokrzywki, gorączka, zapalenie spojówek, zapalenie licznych stawów oraz obustronne czuciowo-nerwowe osłabienie słuchu. Wykazano również leukocytozę, neutrofilie, łagodną trombocytozę i podwyższenie reaktantów ostrej fazy. Rozpoznano nową mutację p.Gln636Glu w genie <i>CIAS1</i>. Pacjent leczony był niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami antyhistaminowymi, kolchicyną, metotreksatem i podawanym doustnie prednizonem (tylko na ten lek wykazano częściową odpowiedź).</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – nie podano.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do szybkiego ustąpienia wszystkich objawów chorobowych, za wyjątkiem głuchoty, co pozwoliło na zaprzestanie stosowania prednizonu. Nastąpiła też normalizacja parametrów hematologicznych i markerów zapalnych oraz znacząca redukcja poziomu cytokin w osoczu. Podczas leczenia raportowano łagodne reakcje w miejscu podania.</p>
Wnioski	Zastosowanie anakinry prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych (za wyjątkiem ubytków słuchu) u pacjenta z późnym zespołem Mucle-Wellsa.		

Tabela 146. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej 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 – populacja pacjentów z zespołami zależnymi od kriopiryny ogółem (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*).

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Badania kohortowe			
[119] Lachmann i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Badanie kohortowe, z grupą kontrolną, retrospektywne. Podtyp badania: IIIC. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena jakości życia pacjentów z CAPS leczonych i nieleczonych terapią biologiczną.</p> <p>Metodyka badania: Pacjenci oceniali jakość życia na podstawie kwestionariusza ang. <i>36-item Short Form Health Survey</i> (SF-36).</p> <p>Populacja: pacjenci w wieku 17 lat i więcej z CAPS, TRAPS i MKD nieleczeni lub poddani długotrwałej terapii biologicznej. Wyniki przed rozpoczęciem terapii dostępne były dla 18 chorych, w tym 11 kobiet, mediana wieku: 43,6 lat (IQ w zakresie: 27,9-47,1). Wyniki po rozpoczęciu terapii dostępne były dla 31 chorych, w tym 13 kobiet, mediana wieku: 40,1 lat (IQ w zakresie: 27,7-47,8).</p>	<p>Anakinra, kanakinumab. Brak szczegółów odnośnie dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Przed rozpoczęciem terapii u pacjentów najgorsze wyniki w zakresie jakości życia obserwowano w odniesieniu do: odczuwania bólu, zdrowia ogólnego i witalności (średnie wyniki odpowiednio: 44; 32,5; oraz 40,3, zakres od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszą ocenę). Po zastosowaniu terapii anty-IL-1 obserwowano poprawę o ponad 20 punktów we wszystkich analizowanych domenach oprócz emocjonalnej. Nie obserwowano różnic w ocenie jakości życia pomiędzy 26 pacjentami leczonymi długoterminowo kanakinumabem i 8 leczonymi anakinrą.</p>
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że długotrwałe leczenie skuteczną terapią (anakinra, kanakinumab) znacząco poprawia jakość życia pacjentów z CAPS.		
Opisy serii przypadków			
[121] Naselli i wsp. 2016			
Badanie retrospektywne,	Cel badania: Ocena objawów klinicznych u pacjentów	Anakinra. Brak szczegółów	Całkowitą normalizację w zakresie parametrów laboratoryjnych 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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: marzec 2002- styczeń 2013. Ośrodki wykonujące: ośrodki kliniczne we Włoszech. Opublikowane: tak.</p>	<p>z wariantem Q703K genu <i>CIAS1</i>. Metodyka badania: analiza genetyczna pacjentów z podejrzeniem CAPS. Populacja: U 57 z 580 przebadanych pacjentów rozpoznano mutację Q703K genu <i>CIAS1</i>. Objawy potwierdzające CAPS raportowano tylko u 21 z tych pacjentów, z których 8 poddano leczeniu anakinrą.</p>	<p>odnośnie dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>objawów choroby raportowano u 5/8 chorych (62%), u 3 pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź lub jej brak (w przypadku braku odpowiedzi, leczenie przerwano po kilku tygodniach lub miesiącach).</p>
Wnioski	W analizowanym badaniu całkowitą odpowiedzi na leczenie raportowano u 62% pacjentów z objawami CAPS.		
[122] Ghosh i wsp. 2012 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2012). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Opis dwóch pacjentów z CAPS, tylko dla jednego chorego przedstawiono wyniki kliniczne po zastosowaniu anakinry. Pacjentka, u której występowała przewlekła pokrzywka, oporna na leczenie gorączka, ból stawów i mięśni od wczesnego dzieciństwa. Chora była nieskutecznie leczona NSAIDs, prednizolonem i cyklosporyną A. Anakinra wprowadzona w wieku 15 lat.</p>	<p>Anakinra, brak szczegółowych informacji na temat dawkowania. Okres leczenia i obserwacji – 2 lata.</p>	<p>Obserwowano całkowite ustąpienia objawów po wprowadzeniu anakinry.</p>
Wnioski	Potwierdzono skuteczność anakinry w terapii pacjentki z CAPS.		
[120] Haar i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji</p>	<p>Cel badania: Ocena odpowiedzi na leczenie pacjentów z chorobami autozapalnymi. Metodyka badania: informacje opublikowane w</p>	<p>Anakinra, brak szczegółów odnośnie dawkowania, okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>Anakinra prowadziła do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u 70% z 40 leczonych chorych.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>ramach rejestru tworzonego przez Międzynarodową Organizację Badawczą Reumatologów Dziecięcych (ang. <i>Pediatric Rheumatology International Trials Organisation</i>; PRINTO) dotyczące informacji klinicznych pochodzących od pacjentów z chorobami autozapalnymi.</p> <p>Populacja: Do rejestru włączono 704 pacjentów spośród których 40 chorych z CAPS leczonych było anakinrą.</p>		
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki badania wskazują na wysoką skuteczność terapii anakinrą w populacji z CAPS.</p>		
<p>[123] Ting i wsp. 2007</p>			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Opis 3 przypadków pacjentów z nietypowym CAPS i mutacją Q705K w genie <i>CIAS1</i>. Tylko 2 chorych leczonych było anakinrą (pacjent 1 i 3 opisani poniżej).</p> <p><u>Przypadek 1.</u> 3,5 letni chłopiec, u którego w wieku 12 miesięcy wystąpiła guzkowa wysypka na palcach stóp i uszach, która pojawiała się podczas zimy. W wieku 15 miesięcy u chłopca, w wyniku szczepienia, wystąpiło porażenie mózgowie i ataksja. U pacjenta występowały również epizodyczne gorączki, dwa razy w roku, trwające 2-14 dni, połączone z bólami stawów i nasileniem wysypki. Poziom markerów zapalnych, w tym ESR, CRP i płytki krwi był podniesiony podczas</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji: brak danych.</p>	<p>U obydwu pacjentów terapia anakinrą przyniosła znaczną poprawę stanu zdrowia. Brak podania szczegółowych danych na temat skuteczności klinicznej.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>epizodów gorączki.</p> <p><u>Przypadek 3.</u> 5-letni chłopiec u którego od urodzenia występowała okresowa gorączka związana z podwyższonym poziomem ESR, trwająca 2-3 dni. W wieku 3 lat u pacjenta zaczął występować obrzęk kończyn i ból pleców. Stwierdzono u niego łagodne opóźnienie i zaburzenia mitochondrialne. Pacjent miał łagodne uwypuklenie części czołowej czaszki, głęboko osadzone oczy i duże uszy. W wieku 4,5 roku pacjent był hospitalizowany z powodu silnego bólu nogi.</p>		
Wnioski	Anakinrą przyniosła znaczną poprawę stanu zdrowia pacjentów z nietypowymi zespołami CAPS.		
[124] Bibalo i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: 2004-2011. Ośrodki wykonujące: ośrodki zbierające dane dla ang. <i>Italian CAPS Registry</i>. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Opis pacjentów z CAPS włączonych do włoskiego rejestru pacjentów z CAPS (ang. <i>Italian CAPS Registry</i>).</p> <p>Metodyka badania: ocena nasilenia choroby m. in. przy użyciu kwestionariusza ang. <i>Child Health Questionnaire</i> (CHQ-PF 50) służącego ocenie jakości życia.</p> <p>Populacja: 29 pacjentów z CAPS: 16 z NOMID/CINCA, 8 z MWS oraz 5 z FCAS.</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg masy ciała/dobę. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia oraz obserwacji.</p>	<p>U 16 chorych rozpoczęto leczenie anakinrą. Zaobserwowano szybką poprawę objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych. U 6 pacjentów, u których zaprzestano terapii nastąpiła progresja choroby. U wszystkich chorych uzyskano trwałą remisję, 5 chorych wymagało podniesienia dawki leku do 300 mg/dobę. Podczas terapii nie obserwowano działań niepożądanych poza reakcjami w miejscu wkłucia.</p>
Wnioski	Autorzy podkreślają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania anakinry w leczeniu pacjentów z CAPS.		
[125] Kara Eroglu i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych, Turcja. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena efektywności klinicznej terapii anty-IL-1 u pacjentów z CAPS.</p> <p>Metodyka badania: nie podano.</p> <p>Populacja: 6 pacjentów z CAPS. U wszystkich chorych objawy choroby wystąpiły w pierwszych 3 miesiącach życia i obejmowały: gorączkę, pokrzywkę i trwale podniesiony poziom laboratoryjnych markerów stanu zapalnego. U wszystkich chorych za wyjątkiem jednego występowały objawy neurologiczne: ból głowy, napady padaczkowe, wodogłowie lub zaburzenia poznawcze. U dwóch chorych raportowano osłabienie słuchu, dwóch pacjentów miało biegunkę podczas nawrotów choroby, u jednego dodatkowo rozpoznano dystrofię Duchenne’a.</p>	<p>Anakinra, kanakinumab. Brak szczegółów odnośnie dawkowania i okresu leczenia oraz obserwacji.</p>	<p>Spośród 6 pacjentów, 4 rozpoczęło terapię anakinrą, 2 kanakinumabem. Jeden chory nie odpowiedział na zastosowane leczenie i rozpoczął przyjmowanie kanakinumabu. U wszystkich pacjentów wykazano normalizację poziomu białek ostrej fazy i poprawę jakości życia.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność terapii anty-IL-1 w leczeniu pacjentów z CAPS pochodzących z Turcji.</p>		
<p>[126] Wikén i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)</p>			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak</p>	<p>Cel badania: Ocena występowania przeciwciał przeciwko lekowi u pacjentów z zaawansowanym CAPS podczas terapii anakinrą.</p> <p>Metodyka badania: Ocena farmakokinetyczna występowania przeciwciał przeciwko lekowi przed i po terapii anakinrą.</p>	<p>Anakinra. Dobowa dawka anakinry w 36. miesiącu w populacji pacjentów bez obecności przeciwciał wynosiła (średnia±SD): 2,7±0,6; w populacji chorych z obecnością przeciwciał 3,1±0,8 mg/kg.</p>	<p>U żadnego z pacjentów nie obserwowano obecności przeciwciał przeciwko lekowi przed rozpoczęciem leczenia, podczas gdy 82,5% chorych wykazywało obecność powyższych przeciwciał co najmniej raz podczas badania. Ekspozycja na anakinrę wynosiła 73,8 pacjentolat w momencie kiedy przeciwciała nie były obecne oraz 82,2 pacjentolat kiedy przeciwciała były obecne. Suma objawów choroby raportowana przez pacjentów (gorączka,</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
danych. Opublikowane: tak.	Populacja: 40 pacjentów z zaawansowanym CAPS.	Okres leczenia i obserwacji – do 5 lat.	wysypka, ból stawów, wymioty, ból głowy) zmniejszyła się znacząco w przeciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia, podobnie nastąpiło stałe zahamowanie reakcji zapalnej. Nie obserwowano korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał a działaniami niepożądanymi związanymi z alergią, reakcją w miejscu wkłucia lub objawami CAPS.
Wnioski	U większości pacjentów z zaawansowanym CAPS podlegających terapii anakinrą przejściowo lub stale obecne są przeciwciała przeciwko leкови. Nie obserwowano korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał a stosowaną dawką leku, parametrami farmakokinetycznymi, skutecznością kliniczną oraz działaniami niepożądanymi podczas terapii anakinrą.		
[127] Salugina i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2011). Ośrodki wykonujące: brak danych, Rosja. Opublikowane: tak.	Cel badania: Ocena pacjentów z CAPS. Metodyka badania: nie podano. Populacja: 2 pacjentów z CAPS. Jedna z chorych z zespołem MWS leczona antybiotykami i metotreksatem bez odpowiedzi na leczenie. Drugi z chorych to 10-miesięczny chłopiec z zespołem CINCA/NOMID. U chłopca występowała codzienna gorączka od momentu urodzenia, zapalenie powiek i spojówek, zapalenie siatkówki i nerwu wzrokowego, zapalenie całej błony naczyniowej oka, ból stawów, wodogłowie oraz atrofia mózgu. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały: ESR=40 mm/godz., anemię, neutrofilie, podwyższenie poziomu CRP. Wykazano mutację G569R w genie <i>CIAS1</i> .	Prednizon, anakinra w dawce do 4 mg/kg masy ciała/dobę. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.	Pacjent częściowo odpowiedział na terapię prednizonem, dopiero zastosowanie anakinry doprowadziło do bardzo dobrej kontroli choroby.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Zastosowanie anakinry u pacjenta z zespołem CINCA/NOMID prowadziło do uzyskania bardzo dobrych efektów klinicznych.		
[128] Caorsi i wsp. 2013, [129] Caorsi i wsp. 2011 – wyniki wstępne badania [128] (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (2002-nie podano). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena rozpowszechnienia mutacji V198M u pacjentów z CAPS.</p> <p>Metodyka badania: analiza molekularna genu <i>CZAS1</i> u 524 chorych na CAPS oraz 98 zdrowych osób.</p> <p>Populacja: Pacjenci z CAPS u których wykazano mutację V198M (N=13). Spośród 10 heterozygotycznych pod względem mutacji V198M pacjentów, u 5 chorych w historii choroby opisywano okresowo występującą gorączkę w połączeniu z wysypką o charakterze pokrzywki, bólem stawów i przemijającym zapaleniem stawów, powyższe objawy związane były z podniesieniem poziomu reaktantów ostrej fazy. Pacjenci odpowiadali na leczenie kortykosteroidami oraz blokerami IL-1. U dwóch chorych obraz kliniczny choroby był łagodny z rzadko występującą wysypką o charakterze pokrzywki i bólem stawów, często indukowanymi przez zimno, jednak niezwiązanymi z podniesieniem poziomu reaktantów ostrej fazy. U pozostałych 3 chorych występowały epizody gorączki ze zmiennym podniesieniem poziomu reaktantów ostrej fazy i brakiem innych symptomów</p>	<p>Anakinra w początkowej dawce 1 mg/kg oraz kanakinumab. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>Leczenie anakinrą i kanakinumabem zastosowano wobec 3 chorych. Dwóch pacjentów było heterozygotycznych wobec mutacji V198 i jeden wobec mutacji V198M, D303D oraz Q703K. U wszystkich chorych obserwowano szybką i całkowitą kontrolę klinicznych objawów choroby.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	CAPS (jeden pacjent rozwinął amyloidozę nerkową). Jeden z pacjentów zmarł w wieku 4,7 lat z objawami klinicznymi zespołu aktywacji makrofagów.		
Wnioski	Wyniki badania potwierdzają niską penetrację mutacji V198M w genie <i>CIAS1</i> jednak niewielka liczba osób z tą mutacją może prezentować fenotyp kliniczny odpowiadający CAPS i wymagający zastosowania brokerów IL-1.		
[130] Mehr i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: czerwiec 2011- lipiec 2012. Ośrodki wykonujące: brak danych, Australia. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena pacjentów z CAPS, w populacji australijskiej.</p> <p>Metodyka badania: przegląd rejestrów klinicznych pacjentów z CAPS w Australii.</p> <p>Populacja: 18 pacjentów z CAPS (8 z CINCA/NOMID, 8 z MWS i 2 z FCAS). Mediana wystąpienia pierwszych objawów - 2,5 miesiąca. Wszyscy pacjenci (100%) raportowali przewlekłą pokrzywkę w dzieciństwie, mutację w genie <i>CIAS1</i> rozpoznano u 13 z 14 analizowanych chorych. Spośród chorych z MWS 90% miało historię choroby w rodzinie. Objawy kliniczne przed rozpoczęciem leczenia obejmowały: okresową gorączkę (72%), ból stawów (72%), zapalenie stawów (33%), głuchotę odbiorczą (61%), aseptyczne zapalenie opon mózgowych (53%) i tarczę zastoinową (44%). Długoterminowe komplikacje obejmowały: konieczność wspomaganie słuchu (44%), wodogłowie (27%) i opóźnienie rozwoju (22%). Anakinrę</p>	<p>Anakinra, brak szczegółów odnośnie dawki, okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do istotnego statystycznie ustąpienia pokrzywki, bólu i zapalenia stawów oraz obniżenia poziomu ESR i CRP.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	przyjmowało 13 pacjentów.		
Wnioski	Leczenie anakinrą prowadziło do poprawy ogólnych objawów klinicznych choroby (w tym objawów skórnych i stawowych) i normalizacji parametrów laboratoryjnych, nie obserwowano natomiast poprawy w zakresie zaburzeń neurologicznych.		
[131] Lane i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena pacjentów z CAPS, u których wykazano suboptymalną odpowiedź na leczenie anakinrą i kanakinumabem.</p> <p>Metodyka badania: diagnostyka i ocena efektów leczenia anakinrą i kanakinumabem.</p> <p>Populacja: 10 pacjentów z CAPS (poniżej opisano chorych leczonych anakinrą). Pacjent 1-mężczyzna w wieku 40 lat z mutacją T436I w genie <i>CIAS1</i> z fenotypem CINCA/NOMID. Pacjent 2-kobieta w wieku 43 lat z mutacją R260W w genie <i>CIAS1</i> z fenotypem MWS. Pacjent 3-mężczyzna w wieku 47 lat z mutacją A439V w genie <i>CIAS1</i> z fenotypem FCAS ważący 130 kg. Pacjent 4-dziewczynka w wieku 1 roku z mutacją Y570F w genie <i>CIAS1</i> z fenotypem CINCA/NOMID, poważna choroba. Pacjent 6-kobieta w wieku 59 lat z mutacją Y547C (mozaicyzm) w genie <i>CIAS1</i> z nietypowym fenotypem, poważna choroba. Pacjent 7-mężczyzna w wieku 41 lat z mutacją T348M w genie <i>CIAS1</i> z fenotypem CINCA/NOMID i objawami zajęcia</p>	<p>Anakinra w dawce 200-300 mg/dobę. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>Pacjent 1 i 2 uzyskali bardzo dobrą odpowiedź na anakinrę, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu kanakinumabem. Pacjenci 3, 4 i 7 osiągnęli częściową odpowiedź po zastosowaniu anakinry (podobnie po zastosowaniu kanakinumabu). U pacjenta 6 stan zapalny i bóle głowy zostały unormowane wskutek leczenia anakinrą, wcześniejsze przestawienie na leczenie kanakinumabem doprowadziło do nawrotu choroby. Pacjent 9 – obserwowano całkowite ustąpienie większości objawów choroby i normalizację SAA po wprowadzeniu anakinry, jednak pozostały: ból głowy, zaburzenia równowagi i zmęczenie (podobnie po zastosowaniu kanakinumabu).</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	ośrodkowego układu nerwowego. Pacjent 9-mężczyzna w wieku 48 lat, ważący 102 kg z mutacją E567K (mozaicyzm) w genie <i>CIAS1</i> z nietypowym fenotypem i objawami zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.		
Wnioski	Wyniki badania wskazują na możliwość niepełnej odpowiedzi na zastosowane leczenie blokerami IL-1, wynikające ze złożoności choroby jaką jest CAPS.		
[132] Lane i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			
Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (2002-2012). Ośrodki wykonujące: jeden ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytanii. Opublikowane: tak.	Cel badania: Ocena pacjentów z CAPS, w tym leczonych anakinrą. Metodyka badania: przegląd rejestrów medycznych z jednego ośrodka klinicznego. Populacja: 82 pacjentów z CAPS, w tym 8 przypadków z CINCA/NOMID, 4 przypadki z MWS/CINCA/NOMID, 59 przypadków z MWS i 11 przypadków FCAS. Pochodzenie: 90% białych, 8,5% z Azji Południowej i 1% Afrykanów, 56% chorych miało historię CAPS w wywiadzie rodzinnym. Osłabienie słuchu raportowano u 38% chorych. Anakinrę przyjmowało 24 pacjentów.	Anakinra brak szczegółów odnośnie dawkowania. Okres leczenia – nie podano, okres obserwacji – 47 miesięcy (rozstęp międzykwartyłowy: 12-72 miesięcy).	U 20 z 24 pacjentów leczonych anakinrą w analizowanym okresie obserwacji wystąpiła całkowita remisja objawów, u 4 częściowa remisja. Spośród powyższych pacjentów 6 wcześniej leczonych było kanakinumabem: 2 z nich zmieniło terapię na anakinrę z powodu planowanej ciąży i planowanego wstawienia zastawki komorowo-otrzewnowej, jeden z powodu poważnego nawrotu objawów podczas leczenia kanakinumabem wymagającego hospitalizacji.
Wnioski	Autorzy badania podkreślają, że część pacjentów leczonych kanakinumabem może nie odpowiadać na zastosowane leczenie, u tych chorych skuteczna może się okazać terapia anakinrą, stanowiącą również bezpieczniejszą opcję terapeutyczną np. podczas przebiegu ciąży.		
[133] Verma i wsp. 2010			
Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: <i>grants from the</i>	Dwóch pacjentów z CAPS, tylko jeden chory leczony anakinrą, dla którego podano opis w tabeli.	Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia – co najmniej 4 tygodnie, okres	W okresie 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia anakinrą obserwowano poprawę w zakresie bólu mięśni i ustąpienie gorączki, co pozwoliło zmniejszyć dawkę prednizolonu. Uzyskano

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p><i>Medical Research Council of Southeast Sweden (FORSS-37531), the County Council of Östergötland (LIO-32821), and the King Gustaf V Memorial Foundation.</i></p> <p>Rok badania: (rok publikacji 2010).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 44 lat, wcześniej zdrowy, z gorączką, przekrwieniem błony śluzowej nosa i bólem gardła po zaprzestaniu palenia tytoniu. Dodatkowo obserwowano zmęczenie i nocne poty. Epizodom gorączki towarzyszyło zaczerwienienie twarzy, gardła i oczu, duszności, ogólny świąd, i objawy grypopodobne – bóle mięśni i stawów. Poziom CRP=41 mg/l, ESR=96 mm/godz., liczba białych krwinek $11,9 \times 10^9/l$. Leczenie prednizolonem w dawce 12,5-15 mg/dobę nie przyniosło poprawy, podobnie jak zastosowanie innych leków (antyhistaminowych, kortykosteroidów, cyklofosfamidu, metotreksatu, cyklosporyny A, metyloprednizolonu). Zidentyfikowano mutację M299V w genie <i>CIAS1</i>. W 10 lat od rozpoczęcia leczenia wprowadzono anakinrę.</p>	<p>obserwacji –ponad 10 lat.</p>	<p>też normalizację poziomu CRP. W zakresie profilu bezpieczeństwa obserwowano reakcje w miejscu wkłucia na początku stosowania anakinry.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Autorzy przedstawiają przypadek pacjenta z nietypowym fenotypem CAPS, u którego zastosowanie anakinry dało dobre efekty kliniczne.</p>		
<p>[134] Lachmann i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)</p>			
<p>Seria przypadków.</p> <p>Podtyp badania: IVA.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2013).</p> <p>Ośrodki wykonujące: jeden ośrodek kliniczny.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena wpływu terapii inhibitorami IL-1 na przebieg ciąży.</p> <p>Metodyka badania: Zidentyfikowano pacjentki z jednego ośrodka klinicznego stosujące terapię inhibitorami IL-1 podczas ciąży.</p> <p>Populacja: zidentyfikowano 7 pacjentek w tym: 3</p>	<p>Anakinra brak szczegółów odnośnie dawkowania. Okres leczenia – 9 miesięcy ciąży, okres obserwacji – 15 miesięcy.</p>	<p>Wyniki dla wszystkich 7 pacjentek: urodzono 5 zdrowych chłopców, mediana czasu trwania ciąży wynosiła 38 tygodni (zakres: 35-41 tygodni), mediana masy ciała po urodzeniu wynosiła 2,59 kg (zakres: 2,02-3,94 kg), wynik w skali APGAR po 1 minucie wynosił 8 w jednym przypadku i 9 u pozostałych noworodków.</p> <p>Kontrola noworodków nie wykazała nieprawidłowości, u jednego wykazano jednostronne osłabienie słuchu po 6 tygodniach. U 3</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>przypadki z CAPS, 1 z TRAPS, 1 z FMF, 1 z idiopatycznym zapaleniem osierdzia i 1 z AOSD (ang. <i>Adult Onset Still's Disease</i>). Jedna pacjentka przyjmowała anakinrę przez cały okres ciąży i przed poczęciem, u drugiej z pacjentek kanakinumab przyjmowany przed zajściem w ciążę został zamieniony na anakinrę, trzecia pacjentka nie była leczona. Mediana wieku matek wynosiła 30 lat (zakres: 25-38), wszystkie ciąży były pierwszymi ciążami matek. Pięć ciąż zostało ukończonych, dwie trwały w momencie zakończenia badania.</p>		<p>niemowląt okres obserwacji wynosił ponad 6 miesięcy, w tym czasie nie obserwowano zaburzeń rozwojowych.</p>
Wnioski	<p>Wyniki badania wskazują na bezpieczeństwo stosowania anakinry przez pacjentki z CAPS w czasie ciąży, jednak należy mieć na uwadze niewielką liczbę odnalezionych przypadków, co nakazuje interpretację powyższych wyników z ostrożnością.</p>		
[135], [136] Youngstein i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: ośrodki z 7 krajów. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena wpływu terapii inhibitorami IL-1 na przebieg ciąży u pacjentek z chorobami autozapalnymi. Metodyka badania: Retrospektywna ocena pacjentek z chorobami autozapalnymi z 7 krajów stosujących terapię inhibitorami IL-1 podczas ciąży. Populacja: zidentyfikowano 18 pacjentek (które urodziły 20 dzieci) w tym: 11 przypadków z CAPS, 2 z TRAPS, 2 z FMF, 1 z idiopatycznym zapaleniem osierdzia i 2 z AOSD. Podczas 18 ciąż stosowano anakinrę (podczas 4 kanakinumab, podczas 2 obydwu</p>	<p>Anakinra brak szczegółów odnośnie dawkowania. Okres leczenia – 9 miesięcy ciąży, okres obserwacji – 40 tygodni po porodzie.</p>	<p>Wszystkie ciąży zakończyły się porodem żywego dziecka, mediana momentu porodu wynosiła 38+4 tygodnie (zakres: 35+1 do 41 tygodni). Wynik w skali APGAR wyniósł >9, masa urodzeniowa mieściła się w zakresie 2,02-3,94 kg. U jednego dziecka, urodzonego z ciąży matki z aktywną AOSD leczoną anakinrą od 9 tygodnia ciąży zaobserwowano wystąpienie 2 wad wrodzonych (m. in. agnezji nerek). U 7 dzieci karmionych piersią podczas terapii anakinrą nie obserwowano wystąpienia infekcji lub zaburzeń rozwojowych (zakres leczenia: 3-40 tygodni). Podobnie, nie obserwowano żadnych nieprawidłowości u dzieci ojców leczonych anakinrą (N=5).</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	leki).		
Wnioski	Autorzy na podstawie uzyskanych wyników sugerują przestawienie pacjentek z terapii kanakinumabem na anakinrę przed planowanym poczęciem i podczas ciąży oraz dalsze badania w kierunku ryzyka wystąpienia agnezji nerek u dzieci podczas terapii matek anakinrą. Pomimo obecności anakinry w mleku matki, nie wykazano jej wpływu na rozwój niemowląt.		
[137] Emminger i wsp. 2012 (opisano na podstawie abstraktu)			
Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: 2012. Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Cel badania: Ocena wpływu terapii inhibitorami IL-1 na leczenie pacjentów z chorobami autozapalnymi. Metodyka badania: Kliniczna i laboratoryjna ocena leczenia inhibitorami IL-1. Populacja: pacjenci z chorobami autozapalnymi: N=9, pacjenci z CAPS: N=2 (pacjenci pediatryczni, jeden chory z CINCA/NOMID, drugi z MWS).	Anakinra w dawce 1-2 mg/kg, kanakinumab. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.	U obydwójga dzieci obserwowano szybką odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie.
Wnioski	Opis serii przypadków potwierdza skuteczność leczenia anakinrą pacjentów pediatrycznych z CAPS.		
[138] Germano i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Cel badania: Ocena pacjentów z CAPS i mutacją Q703K w genie <i>CIAS1</i> . Metodyka badania: Analiza molekularna genu <i>CIAS1</i> oraz kliniczna i laboratoryjna ocena leczenia anakinrą. Populacja: 2 spokrewnionych pacjentów z CAPS i mutacją Q703K w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i> . Pacjent1:	Anakinra. Brak szczegółów odnośnie dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.	U obydwu chorych terapia anakinrą prowadziła do szybkiego ustąpienia objawów choroby oraz znaczącego spadku poziomu reaktantów ostrej fazy.

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	mężczyzna w wieku 30 lat, z nawracającymi epizodami wysokiej gorączki, porannym bólem głowy, wysypką o charakterze pokrzywki i zapaleniem spojówek od urodzenia. Pacjentka 2: kobieta w wieku 35 lat, z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym i osłabieniem od 21. roku życia oraz epizodami niewysokiej gorączki i przewlekle podniesionym poziomem reaktantów ostrej fazy. U obydwu pacjentów wykazano wysoki poziom SAA (pacjent 1: 157 mg/l; pacjent 2: 54,7 mg/l).		
Wnioski	Wykazano wysoką skuteczność leczenia anakinrą chorych z CAPS i mutacją Q703K w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i> .		
Opisy przypadków			
[139] Shaker i wsp. 2007			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 2 lat z kriopirynopatią i celiakią. U dziecka cztery do pięciu razy w tygodniu występowały epizody gorączki trwającej 6-12 godzin, z towarzyszącym rozdrażnieniem. Dodatkowe objawy obejmowały luźne stolce, okresowe występowanie grudkowatej wysypki i dyskomfortu w jamie brzusznej, przejściowy ból stawów w obrębie prawego kolana i kostki bez obrzęku i sporadyczne zapalenie spojówek. Wzrost i rozwój dziecka były prawidłowe. Rozpoznano mutację w genie <i>CIAS1</i> .	Anakinra w dziennej dawce 30 mg/dobę. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.	Zastosowanie anakinry spowodowało ustąpienie wysypki, ból stawów i stany gorączkowe utrzymywały się pomimo terapii.
Wnioski	Autorzy opisują pierwszy znany przypadek współwystępowania kriopirynopatii i celiakii. Zastosowanie anakinry przyniosło częściową poprawę, nadal utrzymywał się jednak u chorej ból stawów, będący objawem obydwu współistniejących schorzeń, z których tylko jedno podlegało terapii (pacjentka nie przyjmowała leków łagodzących objawy celiaki).		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[140] Zhou i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 63 lat, z CAPS o późnym początku i negatywną mutacją genu <i>CIAS1</i> wykazaną w konwencjonalnym sekwencjonowaniu. U pacjentki występowała stopniowo nasilająca się, indukowana stresem wysypka o charakterze pokrzywki od lat 40. Dodatkowo wywiad kliniczny wykazał poważne bóle stawów, mięśni, dreszcze i okazjonalnie zapalenie spojówek. Analiza genetyczna wykazała mozaikowość genu <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę, dawka okresowo dostosowywana w celu prawidłowej kontroli objawów klinicznych. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry doprowadziło do znamiennej poprawy w zakresie raportowanych objawów klinicznych choroby.</p>
Wnioski	<p>Opisany przypadek jest pierwszym, w którym mutacja w genie <i>CIAS1</i> została zidentyfikowana u pacjenta, u którego objawy CAPS wystąpiły dopiero w wieku dojrzałym. Również w tym przypadku terapia anakinrą doprowadziła do bardzo dobrych wyników leczenia.</p>		
[141] Rozenbam i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent z fenotypem CAPS, w wieku 53 lat, cierpiący od 2 lat na niesklasyfikowaną, wielonarządową chorobę zapalną. Obserwowano: utratę masy ciała, gorączkę, grudkowe wykwity skórne, zapalenie stawów, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziona, reakcję okostnową kości, w połączeniu z odpowiedzią ostrej fazy. Zapalenie stawów miało charakter przewlekły.</p>	<p>Anakinra (brak szczegółów odnośnie dawkowania). Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>U pacjenta wykazano mutację Y750C genu <i>CIAS1</i> w komórkach krwi obwodowej i śluzówce policzka. Pacjent w umiarkowany sposób odpowiadał na wysokie dawki kortykosteroidów ale nie środków immunosupresyjnych, w konsekwencji rozwinął obwodową neuropatię motoryczno-czuciową oraz głuchotę/niedosłuch odbiorczy. Terapia anakinrą była słabo tolerowana przez chorego.</p>
Wnioski	<p>Autorzy wskazują na potrzebę wczesnych analiz genetycznych u pacjentów z podejrzeniem CAPS, w celu wczesnego wprowadzenia leczenia pozwalającego na zapobieganie poważnym powikłaniom choroby jak głuchota czy neuropatie.</p>		
[142] Sokol i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 12 tygodni z CAPS, z wysypką od urodzenia i nawracającą gorączką od 5. tygodnia życia. Dodatkowo wykazano podniesiony poziom ESR i CRP, przewlekłą leukocytozę i anemię.</p>	<p>Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do całkowitego ustąpienia gorączki i wysypki.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Autorzy wskazują jak ważne jest wczesne i prawidłowe rozpoznanie CAPS będącego rzadkim schorzeniem i wprowadzenie odpowiedniego leczenia (anakinra).</p>		
<p>[143] Posch i wsp. 2014</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Chłopiec w wieku 9 miesięcy z CAPS, od 5 miesięcy występowały u niego nawracająca gorączka i nieswędząca wysypka o charakterze pokrzywki. Wykazano podniesiony poziom CRP (6,5-10 mg/dl) oraz ESR (45-76 mm, po 1 godz.). Poziom SAA był prawidłowy. Zastosowanie leków antyhistaminowych i przeciwgorączkowych nie przyniosło poprawy. W 8 miesięcy później u dziecka wystąpiły aseptyczne zapalenie lewego kolana i nawracające epizody bólu głowy. Wykazano aseptyczne zapalenie opon mózgowych (ciśnienie 45 mm słupa H₂O) i lekki niedosłuch. Zidentyfikowano mutacje w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i>. W wieku 2 lat rozpoczęto leczenie anakinrą.</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg masy ciała/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 5 lat.</p>	<p>W przeciągu kilku dni od rozpoczęcia terapii zaobserwowano ustąpienie epizodów gorączki i pokrzywki, aseptycznego zapalenia stawu i opon mózgowych oraz normalizację poziomu CRP i ESR. W ciągu 5 lat terapii nie obserwowano zmniejszenia skuteczności leczenia, występujące działania niepożądane obejmowały łagodne reakcje w miejscu wkłucia.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Autorzy podkreślają, że wczesne rozpoczęcie terapii jest warunkiem długotrwałej skuteczności leczenia anakinrą.</p>		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[144] Chan i wsp. 2014			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Niemowlę w wieku 5 miesięcy z przewlekłą pokrzywką i podniesionym poziomem markerów zapalenia od urodzenia, z diagnozą CAPS i mutacją genu <i>CZASI</i>.</p>	<p>Anakinra. Brak informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Dziecko odpowiedziało na zastosowaną terapię anakinrą (brak podania szczegółowych wyników).</p>
Wnioski	<p>Obserwowano skuteczność leczenia anakinrą u niemowlęcia z CAPS.</p>		
[145] Canouï i wsp. 2013			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 19 lat z nietypowym CAPS i mutacją w genie <i>CZASI</i>. Od 9. roku życia występowała u niej przewlekła pokrzywka, później wystąpiły bóle stawów kolan, nadgarstków i kostek, trwające kilka dni, poziom CRP=30 mg/l i neutrofilia ($17 \times 10^9/l$) podczas epizodów. W dalszym przebiegu choroby następowały silne ataki pokrzywki. Wprowadzono terapię lekami antyhistaminowymi i betametazonem. U pacjentki wystąpił zespół Cushinga i poważna depresja. Obserwowano podniesiony poziom SAA = 59 mg/l.</p>	<p>Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Zastosowana terapia prowadziła do znaczącego zmniejszenia występowania i nasilenia objawów stanu zapalnego.</p>
Wnioski	<p>Wykazano skuteczność leczenia anakinrą w terapii pacjentki z nietypowym zespołem CAPS.</p>		
[146] Dutra i wsp. 2014			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: FAPESP. Rok badania: (rok publikacji – 2014). Ośrodki wykonujące: brak danych, Brazylia. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 56 lat z CAPS. U pacjentki od 3 miesięcy występowały: ból głowy, powiększenie węzłów chłonnych, gorączka i utrata wagi. W przebiegu 3 poprzednich lat chora doświadczyła 4 epizodów zapalenia opon mózgowych i obustronnej głuchoty/niedosłuchu odbiorczego, w przebiegu 10 lat epizodów pokrzywki. Pacjentka cierpiała dodatkowo na chorobę Gravesa-Basedowa. Wykazano neutrofilie i wartość wskaźnika sedymentacji erytrocytów na poziomie 100 mm/godz. U chorej wykazano też obecność typu okołojądrowego przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów, pANCA (ang. <i>Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>) związanych ze stosowanym leczeniem przeciwko chorobie Gravesa-Basedowa oraz brak mutacji w genie <i>C1AS1</i>. U chorej występowały napady padaczkowe i zaburzenia pamięci, wodogłowie oraz zmiany w istocie białej. W płynie mózgowo-rdzeniowym raportowano obecność 1557 komórek/mm³, 52% neutrofilii oraz poziom białka wynoszący 92 mg/dl.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>W ciągu tygodnia od rozpoczęcia terapii u pacjentki wykazano ustąpienie wysypki, pleocytozy i encefalopatii.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Zastosowanie anakinry u pacjentki z CAPS prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych choroby.</p>		
<p>[147] Mohr i wsp. 2014</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych.</p>	<p>Pacjentka w wieku 12 lat z CAPS. pacjentka cierpiała na epizody pokrzywkowej wysypki, bólu stawów i gorączki od ponad 2 lat. Występowała też u niej</p>	<p>Anakinra, deksametazon. Brak informacji na temat dawkowania oraz okresu leczenia i</p>	<p>Wskutek zastosowania anakinry oraz deksametazonu nastąpiła kontrola zespołu aktywacji makrofagów, obserwowano również ustąpienie wysypki o charakterze pokrzywki. W dalszym cyklu</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Rok badania: (rok publikacji – 2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	nawracająca wysoka gorączka i systemowe zapalenie nieodpowiadające na leki przeciwgorączkowe i antybiotyki. U chorej wykazano powiększenie węzłów chłonnych oraz mutację V198M w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i> . Pacjentka rozwinęła zespół aktywacji makrofagów z zapaleniem błony surowiczej, hipofibrynogenią i bicytopenią.	obserwacji.	leczenia chora otrzymywała kanakinumab.
Wnioski	Zastosowanie anakinry prowadziło do kontroli zespołu aktywacji makrofagów u pacjentki z CAPS.		
[148] Imaizumi i wsp. 2015			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych. Rok badania: 2005-2011. Ośrodki wykonujące: 1 ośrodek kliniczny w Japonii. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 33 lat z CAPS rozpoznany w wieku 32 lat i przewlekłą niewydolnością nerek. U chorej w wieku 12 wystąpiły: zapalenie przedniej błony naczyniowej oka i deformacja stawu łokciowego kości łokciowej prowadząca do zwłknięcia. Dodatkowo obserwowano przewlekłe podniesienie poziomu CRP i SAA. Leczenie NSAIDs i glikokortykoidami nie przyniosło poprawy. W wieku 26 lat u chorej wystąpił białkomocz, następnie konieczność hemodializy i przeszczepu nerek (w wieku 32 lat). U chorej wykazano mutację w genie <i>CIAS1</i> – p.E304K. W 17 miesięcy po przeszczepie u chorej wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, pogorszenie pracy przeszczepionej nerki, spowodowane amyloidozą serca i nerki. Leczenie anakinrą rozpoczęto 23 miesiące po przeszczepie.	Anakinra w dawce 100 mg/dobę z powodu osłabienia funkcji nerki. Okres leczenia - 11 miesięcy, okres obserwacji - około 6 lat.	U chorej nastąpiła poprawa w zakresie epizodów gorączki i wysypki, spadek poziomu CRP oraz SAA (z początkowego poziomu w zakresie 49,8-163,0 µg/ml do wartości 10,1-25,7 µg/ml po 2 miesiącach terapii). Nie obserwowano poprawy w zakresie pogorszenia pracy nerki, pacjentka w 34 miesiące od przeszczepu wymagała ponownie hemodializy.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Wyniki badania sugerują konieczność szybkiego wprowadzenia terapii anakinrą u pacjentów z CAPS, którzy poddani zostali przeszczepowi nerek, opóźnienie wprowadzenia leczenia może prowadzić do nieodwracalnych zmian prowadzących do potrzeby kolejnego przeszczepu.		
[149] Schwarzbach i wsp. 2016, [150] Blahak i wsp. 2015			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych. Rok badania (rok publikacji - 2016). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 38 lat z CAPS i mutacją w genie <i>CIAS1</i> (p.Tyr859Cys). U chorej od 14 lat występowały mimowolne ruchy rąk i stóp przypominające płasawicę, dodatkowo dziedziczny niedosłuch, gorączka, ból stawów, obrzęk węzłów chłonnych. Wyniki badań neurologicznych potwierdziły płasawicę rąk i nóg oraz nierytmiczne ruchy palców i ruchy języka. Wykazano łagodną pleocytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz podniesiony poziom białka, w badaniach krwi wykazano znacząco podniesiony poziom przeciwciał IgG przeciwko kardiolinie i SAA. Obserwowano zmiany w istocie białej w obrazowaniu mózgu MRI, sugerujące stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Leczenie hydroksychlorochiną i prednizolonem okazało się nieskuteczne.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – około 2 lat.</p>	<p>Wprowadzenie terapii anakinrą prowadziło do ustąpienia objawów neurologicznych i zmian w ośrodkowym układzie nerwowym wywołanych stanem zapalnym. Po zastosowaniu anakinry obserwowano: spadek liczby leukocytów (z 14 180 do 4 820 leukocytów/μl), obniżenie poziomu CRP (z 38 do <2,9 mg/l) i SAA (z 29,6 do 0,59 mg/dl) oraz zmniejszenie proteinurii (z 166 do 87 mg białka/g kreatyniny w moczu).</p>
Wnioski	Autorzy opisują pierwszy przypadek chorej z CAPS, objawami płasawicy i występowaniem przeciwciał przeciwko kardiolinie, skutecznie leczonej anakinrą.		
[151] Borderick i wsp. 2012			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: <i>grants from The Hartwell Foundation and The Harold Amos Medical Faculty Development Program from</i></p>	<p>Pacjentka z CAPS i mutacją negatywną, w wieku 14 miesięcy, urodzona z donoszonej, bliźniaczej ciąży. Początkowo hospitalizowana przez 8 dni z powodu gorączki i wysypki. Wstępnie zdiagnozowano chorobę Kawasaki. U pacjentki stwierdzono znacznie podwyższony poziom reaktantów ostrej fazy.</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę, następnie w dawce 4 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji: brak danych.</p>	<p>Anakinra stosowana w dawce 2 mg/kg spowodowała częściowe ustąpienie objawów. Podniesienie dawki do 4 mg/kg spowodowało ustąpienie objawów klinicznych. Stwierdzono również normalizację poziomu markerów zapalnych: CRP=0,02 mg/l, ESR=1mm/godz. Po próbach zmniejszenia częstotliwości podawania leku (co drugi dzień) objawy nawracały. Rozwój</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p><i>the Robert Wood Johnson Foundation awarded to AH Tremoulet.</i></p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2012).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Otrzymała immunoglobuliny dożylnie w dawce 2 g/kg masy ciała a następnie infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała, co prowadziło do przejściowej poprawy w zakresie gorączki, wysypki i zapalenia spojówek.</p> <p>Historia choroby pacjentki wykazała, że od 3. miesiąca życia występowała przejściowa wysypka, następnie pojawiło się zapalenie spojówek. Łącznie z wysypką (nieswędzącą) występowała gorączka, która nasilała się w ciągu dnia. Antybiotyki i leki przeciwhistaminowe okazały się nieskuteczne. Rutynowe szczepienia były dobrze tolerowane przez pacjentkę, dziewczynka była mniejsza od bliźniaczki. Wstępne badania wykazały tachykardię i temperaturę w wysokości 40,1°C. W badaniu fizykalnym stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych oraz łagodne powiększenie wątroby i śledziony. Wysypka była rumieniowa, obejmowała głównie kończyny dolne i górne, tors i twarz. Zaobserwowano minimalne zaangażowanie dłoni i stóp. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom reaktantów ostrej fazy: CRP=22 mg/l, ESR=43 mm/godz., płytki krwi=697 000/μl.</p> <p>Stwierdzono okołonaczyniowe nacieki zapalne składające się z limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych.</p>		<p>dziecka był prawidłowy, dziewczynka osiągnęła wagę i wzrost równoważne jej bliźniaczce. Terapia anakinrą była dobrze tolerowana i nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Terapia anakinrą była dobrze tolerowana przez pacjentkę z CAPS w wieku 14 miesięcy oraz doprowadziła do ustąpienia objawów klinicznych i laboratoryjnych choroby.</p>		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[152] Enríquez i wsp. 2013			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>53-letni mężczyzna z amyloidozą AA i zespołem nerczycowym w przebiegu CAPS. U chorego wystąpił obrzęk kończyny dolnej. Od wieku 20 lat u pacjenta występowały bóle i stany zapalne stawów w łokciach, nadgarstkach, kolanach i kostkach, leczone NSAIDs. U pacjenta stwierdzono również obustronny niedosłuch. Od 35. roku życia u pacjenta wystąpił jeden przypadek zapalenia tylnej błony naczyniowej oka i kilka epizodów zapalenia spojówek, po których zdiagnozowano u niego poważną krótkowzroczność. Później ostrość wzroku pogarszała się. W badaniu przedmiotowym stwierdzono ciśnienie krwi=160/80 mm Hg, pałeczkowatość palców, rzęzenie (nieprawidłowy szmer oddechowy) przy podstawie obu płuc oraz obrzęk kończyny dolnej sięgający do kolan. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały: podwyższony poziom fibrynogenu=1124 mg/dl, hemoglobiny=8,7 g/dl, leukocytów=12 460/mm³, neutrofilii=10 600/mm³ płytek krwi= 830 000/ mm³ oraz mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, fosforanów i fosfatazy alkalicznej. Stwierdzono również podwyższony poziom CRP=228,1 mg/l i IgG=1 570 mg/dl. Dobowy białkomocz wynosił 5,3 g. RTG klatki piersiowej ujawniło obustronny wysięk w opłucnej. Badanie CT wykazało zanik kory mózgowej. Pacjent otrzymał leczenie zachowawcze stosowane w terapii zespołu</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 21 miesięcy.</p>	<p>Po rozpoczęciu leczenia anakinrą zaobserwowano szybką poprawę kliniczną (zmniejszenie nasilenia bólu i poprawę chodzenia) oraz obniżenie poziomu CRP do 20 mg/l. Ustąpiła również gorączka i zmiany skórne. W 21 miesięcy po rozpoczęciu leczenia anakinrą zapalenie stawów ustąpiło. Ustabilizowała się praca nerek (pozostał białkomocz związany z zespołem nerczycowym), poziom CRP wahał się w granicach 10-30 mg/l.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>nerczycowego, w wyniku którego rozwinęło się zapalenie wielostawowe z intensywnym bólem. Wprowadzono leczenie prednizonem i kolchicyną, prowadzące do spadku poziomu kreatyniny. Następnie rozpoczęto leczenie anakinrą. Badania genetyczne wykazały mutację p.D303N w genie <i>CIAS1</i>.</p>		
Wnioski	W wyniku terapii anakinrą ustąpiły objawy zapalenia stawów, pozostał natomiast białkomocz będący wynikiem amyloidozy AA, która rozwinęła się u pacjenta przed wprowadzeniem leczenia.		
[153] Eriksson i wsp. 2013			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>32-letni mężczyzna z fenotypem AOSD (ang. <i>Adult-onset Still Disease</i>) i genotypem charakterystycznym dla CAPS (mutacja R260W w genie <i>CIAS1</i>), z historią choroby zakrzepowej, zgłosił się z bólem gardła i nawracającą gorączką przekraczającą 39° C, zwłaszcza w godzinach popołudniowych oraz z przemijającą wysypką grudkowo-plamistą. U pacjenta stwierdzono podwyższony poziom: CRP=192 mg/l, leukocytów=11,3 x 10⁹/l, neutrofilii=8,3 x 10⁹/l, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i dehydrogenazy mleczanowej. Stwierdzono również występowanie przeciwciał przeciwko wirusowi Epsteina-Barra (EBV). Około 1,5 roku później wystąpił nawrót choroby z tymi samymi objawami (CRP=214 mg/l, ferrytyna=5 118 µg/l). Dodatkowo u pacjenta stwierdzono zapalenie stawów i</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 1 miesiąc.</p>	<p>W 6 dni po podaniu anakinry gorączka ustała, zmniejszył się poziom CRP<10 mg/dl oraz stężenie ferrytyny (1 519 µg/dl). Jednak lek spowodował u pacjenta poważne skórne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, z gorączką oraz powtórny wzrost poziomu CRP (80 mg/dl) i drastyczny wzrost poziomu ferrytyny (4 818 µg/dl). Leczenie zostało przerwane po miesiącu, a ponowne próby wprowadzenia leku były bezskuteczne.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	zapalenie pochewki ścięgna prawej dłoni. Obserwowane objawy indukowane były aktywnością fizyczną lub stresem. Pacjent otrzymał prednizolon w dawce 40 mg/dobę, jednak nie nastąpiła poprawa.		
Wnioski	U pacjenta z fenotypem AOSD i genotypem charakterystycznym dla CAPS podawanie anakinry wiązało się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, prowadzących do konieczności przerwania terapii.		
[154]-[156] Insalaco i wsp. 2014			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	13-letnia pacjentka z nietypowym fenotypem CAPS, u której od 12. roku życia występowały: epizody wysokiej gorączki, niezakaźnego zapalenia osierdza, bóle stawów, zapalenie stawów kolanowych, bóle brzucha. U pacjentki stwierdzono podwyższony poziom CRP (6,76 mg/dl). Zapalenie osierdza występowało przy każdej gorączce i charakteryzowało się wysiękiem osierdziowym o zmiennej objętości. U pacjentki stosowano leczenie kolchicyną i indometacyną, jednak nie było ono skuteczne. Kolejnym stosowanym leczeniem były glikokortykoidy, jednak każda próba przerwania terapii kończyła się nawrotem choroby. U pacjentki zaczęły pojawiać się nawracające epizody wysypki oraz obrzęku kończyn, tułowia, stawów i ust oraz ból w klatce piersiowej, który nie był związany z zapaleniem osierdza, wykazano również podniesiony poziom reaktantów ostrej fazy. Zdiagnozowano mutację genu <i>CIAS1</i> .	Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji: brak danych.	W ciągu 24 godzin od podania anakinry nastąpiła poprawa stanu klinicznego pacjentki oraz normalizacja poziomu CRP.
Wnioski	Autorzy opisują nową mutację w genie <i>CIAS1</i> manifestującą się nietypowym fenotypem CAPS, w której zastosowanie anakinry prowadzi do szybkiego ustąpienia		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
objawów klinicznych choroby.			
[157] Serrano i wsp. 2009			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2009). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Opis przypadku chłopca w wieku 21 miesięcy z nietypowym zespołem CAPS. W wieku 12 miesięcy chłopiec zaczął tracić stopniowo już nabyte umiejętności. Przestał sam siedzieć i nie był w stanie podnosić przedmiotów. W wieku 21 miesięcy u pacjenta stwierdzono hipotonię i niedowład kończyn. Chłopiec potrafił powiedzieć kilka słów. W wieku 2 lat u pacjenta występowały nawracające gorączki i bóle stawów. Wyniki badań wykazały leukocytozę (18 800 komórek/l), podwyższony poziom ESR (57 mm/godz.) oraz podwyższony poziom aminokwasów. W wyniku badań genetycznych stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra w dawce 1-5 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 8 miesięcy.</p>	<p>Po 5 miesiącach leczenia anakinrą w dawce 1 mg/kg/dobę nie uzyskano satysfakcjonującej poprawy klinicznej, dlatego dawkę leku zwiększono do 5 mg/kg/dobę. Po 8 miesiącach leczenia ustąpiły wszystkie objawy zapalne. Jedynie poziom neopteryny w płynie mózgowo-rdzeniowym pozostał podwyższony (124 nmol/l).</p>
Wnioski	Po zwiększeniu dawki anakinry do 5 mg/kg/dobę ustąpiły wszystkie objawy choroby.		
[160] Topaloglu i wsp. 2016, [161], [162] 2015			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2016). Ośrodki wykonujące: 1 ośrodek w Turcji. Opublikowane: tak.</p>	<p>Dziewczynka z mutacją M694V, u której w wieku 2 miesięcy rozpoznano CAPS na podstawie następujących objawów: gorączka, wysypka, zapalenie stawów. Przez 8 miesięcy leczona NSAIDs, w wieku 12 lat rozpoznano amyloidozę i wprowadzono leczenie anakinrą.</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę, kanakinumab. Okres leczenia i obserwacji – anakinra 3 lata, kanakinumab 6 miesięcy.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, jednak ze względu na występujące reakcje skórne w miejscu podania, zdecydowano o zmianie terapii na kanakinumab. Zastosowanie leczenia inhibitorami IL-1 prowadziło do poprawy w zakresie proteinerurii, jednak biopsja nerek wykazała pogorszenie amyloidozy.</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Anakinra wykazała się wysoką skutecznością w terapii dziecka z CAPS, powodowała jednak lokalne reakcje skórne w miejscu podania, będące przyczyną zmiany leczenia. Terapia anakinrą i kanakinumabem nie zahamowała rozwoju amyloidozy.		
[158] Herbert i wsp. 2016			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2016). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Kobieta w wieku 33 lat, z 30-letnią historią nawracających bólów stawów, gorączki i zapalenia pochewki ścięgna. W wieku 29 lat wystąpiła dodatkowo wysypka o charakterze pokrzywki. Kobieta przeżyła również zapalenie opon mózgowych. Wykazano mutację w 3. eksonie genu <i>CIAS1</i> i rozpoznano u pacjentki zespół CAPS. Leczona metotreksatem, lekami antyhistaminowymi, systemowo podawanymi kortykosteroidami.	Anakinra, nie podano informacji na temat dawkowania. Okres leczenia i obserwacji – kilka miesięcy.	Zastosowanie anakinry prowadziło do szybkiego ustąpienia poważnych objawów choroby, w przeciągu kilku dni. Remisję choroby obserwowano również po kilku miesiącach terapii.
Wnioski	Wprowadzenie leczenia anakinrą, przyniosło całkowite ustąpienie objawów u chorej, u której choroba przez 30 lat nie była prawidłowo rozpoznana.		
[159] Cutts i wsp. 2016 (opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2016). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Noworodek z przewlekłą wysypką o charakterze pokrzywki, podniesionym poziomem CRP i ESR oraz neutrofilią. Na podstawie wyników biopsji skóry rozpoznano zespół CAPS, zidentyfikowano też mutację somatyczną p.G56RD). Wykazano również wczesne objawy tarczy zastoinowej. Przed diagnozą leczony antybiotykami i lekami antyhistaminowymi.	Anakinra, nie podano informacji na temat dawkowania. Okres leczenia i obserwacji – nie podano.	Wysypka ustąpiła w ciągu 24 godzin od podania anakinry.
Wnioski	Anakinra prowadziła do szybkiego i trwałego ustąpienia objawów CAPS u noworodka.		

Tabela 147. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej 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 – populacja pacjentów z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS*).

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opisy serii przypadków			
Hohenstein-Scheibenecker i wsp. 2015 [163], 2014 [164] (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena pacjentów z jednogennymi zespołami autozapalnymi i zaburzeniami pracy nerek.</p> <p>Metodyka badania: nie podano.</p> <p>Populacja: 3 pacjentów, jedna z chorych cierpiała na zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS). Kobieta urodzona w 1971 roku, u której w roku 2008 zdiagnozowano niewydolność nerek. Od dzieciństwa pacjentka cierpiała również na pokrzywkę wywoływaną zimnem i ból stawów. Obserwowano szybkie pogorszenie pracy nerek i objawy amyloidozy. W roku 2013 potwierdzono diagnozę FCAS. Pozostali chorzy cierpieli na zespoły autozapalne niebędące CAPS.</p>	<p>Anakinra brak szczegółów odnośnie dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry wyeliminowało pokrzywkę indukowaną zimnem oraz ból stawów, uzyskano też normalizację poziomu SAA oraz obniżenie poziomu kreatyniny w osoczu i białkomoczu.</p>
Wnioski	Zastosowanie anakinry w terapii FCAS przynosi korzyści kliniczne nawet u chorych z zaawansowaną chorobą nerek.		
Opisy przypadków			
[165] Kaipainen-Seppänen i wsp. 2008			
Opis przypadku.	Pacjentka w wieku 42 lat z zespołem rodzinnej zimnej	Anakinra w dawce 100	Obserwowano znaczącą poprawę już w 24 godziny od pierwszego

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2008). Ośrodki wykonujące: 1 ośrodek kliniczny w Finlandii. Opublikowane: tak.</p>	<p>pokrzywki (FCAS) i nawracającymi epizodami pokrzywki, bólu stawów (czasem obrzęku) i gorączki indukowanymi zimnem. Epizody występowały od dzieciństwa, z wiekiem ich natężenie nasilało się. Wskaźnik ESR wynosił 7 mm/godz., CRP: 19 mg/l. Poziom składnika C3 dopełniacza był poniżej dolnej granicy normy (0,68-0,80 g/l), składnika C4 również był niski (0,12-0,15 g/l). Wykazano obecność 2 mutacji nonsesownych w genie <i>CIAS1</i>.</p>	<p>mg/dobę, stosowana następnie co drugi dzień. Brak informacji na temat okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>podania anakinry, u chorej nie obserwowano objawów po ekspozycji na zimno. Poziom IL-1β, IL-6 i TNFα był niski zarówno przed rozpoczęciem leczenia jak i w jego trakcie. Odstawienie leku doprowadziło do wystąpienia objawów po 3 dniach, które ustąpiły po ponownym wprowadzeniu leczenia anakinrą. Podczas terapii nie wystąpiły działania niepożądane związane z zastosowaną terapią.</p>
Wnioski	Wykazano skuteczność leczenia anakinrą u pacjentki z zespołem FCAS nieleczonej przez blisko 40 lat, które nawracały po przerwaniu leczenia.		
[166] Hedrich i wsp. 2012			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2012). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>10-letni chłopiec z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) i mutacją ujemną, u którego od 8. roku życia występowała gorączka i nawracająca wysypka związane z ekspozycją na zimno. Dodatkowo u dziecka latem występowało zmęczenie, natomiast zimą bóle stawów kostek i palców. W momencie zgłoszenia chłopiec miał wysypkę na kończynach dolnych indukowaną zimnem, zapalenie stawów kolanowych, gorączkę i raportował ból łydek. Zdiagnozowano chorobę autozapalną. Rozpoczęto terapię anakinrą.</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę. Okres leczenia – kilka miesięcy, okres obserwacji – 2 lata.</p>	<p>Poprawa stanu zdrowia nastąpiła w ciągu 2 dni od rozpoczęcia leczenia, z uwagi na remisję objawów choroby (gorączki i zapalenia stawów) terapia została przerwana. Wysypka nadal pojawiała się w odpowiedzi na zimno, natomiast latem nadal występowało zmęczenie, dodatkowo obserwowano łagodnie podniesiony poziom CRP, SAA i TNFα. Podczas kolejnego zimnego sezonu nastąpił nawrót choroby wymagający wznowienia terapii anakinrą, która po raz kolejny doprowadziła do ustąpienia objawów.</p>
Wnioski	Terapia anakinrą doprowadziła do ustąpienia większości objawów klinicznych pacjenta z zespołem FCAS.		
[167] O'Connell i wsp. 2007			
<p>Opis przypadku.</p>	<p>8-letnia dziewczynka z zespołem rodzinnej zimnej</p>	<p>Anakinra w dawce 50</p>	<p>Poprawę stanu zdrowia pacjentki zauważono już w 3-5 dni od</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>pokrzywki (FCAS), po raz pierwszy hospitalizowana z powodu wysypki w wieku 7 miesięcy. Wysypka zajmowała ręce i nogi dziecka, później objęła również twarz i wystąpił obrzęk. W wieku 12 miesięcy pacjentka przeszła 24-godzinne zaostrzenie objawów, obejmujące gorączkę, dreszcze i uogólnione bóle. Objawy minęły samoczynnie, jednak wysypka pozostała. Dziewczynka cierpiała również na bóle stawów, przede wszystkim nadgarstków, kolan i kostek. Rozwijała się normalnie. Pacjentka leczona była ranitydyną, NSAIDs, ketotifenem, akrywastyną, cyproheptadyną i dapsonem, jednak leczenie było nieskuteczne. W wyniku badania genetycznego stwierdzono mutację genu <i>C1AS1</i>. Pacjentka miała podwyższony poziom CRP (16-19 mg/l) oraz SAA (64 mg/l).</p>	<p>mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji - 9 miesięcy.</p>	<p>rozpoczęcia leczenia. U pacjentki nie występowały już bóle stawów, od czasu do czasu pojawiała się wysypka na nogach. Leczenie było dobrze tolerowane przez dziewczynkę. Jedynym działaniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia, która minęła po 2 tygodniach. Po 4 tygodniach leczenia CRP i SAA były na normalnym poziomie.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>W wyniku leczenia anakinrą wszystkie objawy pacjentki z zespołem FCAS ustąpiły.</p>		
<p>[168] Thornton i wsp. 2007</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych.</p>	<p>61-letnia kobieta z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS). W wieku 14 lat przeszła kłębuszkowe zapalenie nerek. Występowało u niej nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, anemia, migrenowe bóle głowy oraz niedoczynność tarczycy. Przeszła długotrwałe leczenie NSAIDs. Od urodzenia występowała u niej gorączka, wysypka, złe</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 12 miesięcy.</p>	<p>Początkowa dawka anakinry (100 mg/dobę) została zmniejszona do 100 mg co drugi dzień z powodu wystąpienia leukopenii. Podczas 12 miesięcy leczenia białkomocz zmniejszył się. Wszystkie objawy zespołu FCAS ustąpiły w wyniku leczenia.</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opublikowane: tak.	samopoczucie, zapalenie spojówek oraz bóle stawów. W wyniku badań genetycznych stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i> . W momencie przyjęcia do szpitala u pacjentki występował obrzęk kończyny dolnej i grudkowa wysypka na obu ramionach oraz białkomocz.		
Wnioski	W wyniku leczenia wszystkie objawy związane z zespołem FCAS ustąpiły. Dawka anakinry musiała zostać zmniejszona z powodu wystąpienia leukopenii.		
[169] Metyas i wsp. 2006 (opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2006). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjentka w wieku 58 lat z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) i chorobą Raynauda. U chorej występowała uogólniona wysypka o charakterze pokrzywki indukowana zimnem. Wysypka występowała od urodzenia i często była związana z gorączką, dreszczami, nudnościami i bólem stawów. Pacjentka była leczona terapią antyhistaminową i NSAIDs bez uzyskania znaczących efektów terapeutycznych. U chorej wykazano mutację L353P w genie <i>CIAS1</i> . Choroba Raynauda doprowadziła do konieczności amputacji części palca. Badania laboratoryjne wykazały poniesiony poziom CRP (1,9 mg/dl) i białych krwinek ($10,9 \times 10^3$ komórek/ml), liczba płytek krwi wynosiła 400×10^3 komórek/ml.	Anakinra w dawce 100 mg/dobę, okres leczenia i obserwacji – 15 miesięcy.	Obserwowano znaczącą poprawę w ciągu 24-48 godzin od podania pierwszej dawki anakinry, z całkowitym ustąpieniem wysypki, bólu stawów i gorączki. W przeciągu tygodnia u pacjentki ustąpiły również objawy choroby Raynauda. Po 15 miesiącach leczenia powyższe efekty kliniczne utrzymywały się. Obserwowano poprawę markerów stanu zapalnego: CRP<0,6 mg/dl; liczba płytek krwi do 288×10^3 komórek/ml; liczba białych krwinek $6,3 \times 10^3$ komórek/ml. Leczenie zostało na krótko przerwane podczas trwającej infekcji co prowadziło do nawrotu wysypki po 48 godzinach.
Wnioski	U pacjentki z zespołem FCAS i chorobą Raynauda obserwowano skuteczność kliniczną anakinry, która prowadziła do ustąpienia objawów obydwu współistniejących schorzeń.		

Tabela 148. Badania opisowe o niższej wiarygodności włączone do analizy klinicznej anakinry stosowanej 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 – populacja pacjentów z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID*).

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Serie przypadków			
[170] Paccaud i wsp. 2014			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji 2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjenci (N=2) z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) leczeni anakinrą we wczesnym okresie neonatalnym z powodu poważnego nasilenia choroby.</p> <p>Pacjent 1: chłopiec urodzony w 33. tygodniu i 6. dniu ciąży powikłanej poważnym wielowodziem wymagającym licznych amniopunkcji. Po porodzie chłopiec został poddany resuscytacji. Wyniki badań po porodzie były następujące: hemoglobina: 71 g/l; leukocyty: $52,2 \times 10^9/l$; płytki krwi: $22 \times 10^9/l$; CRP: 87 mg/l, aminotransferaza asparaginianowa: 639 U/l, bilirubina całkowita: 85 $\mu\text{mol/l}$. Badanie płynu mózgowo rdzeniowego wykazało $27 \times 10^6/l$ komórek (62% neutrofilii) i poziom białka 1,19 g/l. Po kilku dniach wystąpiła wysypka o charakterze pokrzywki i gorączka. Wykazano zmiany w zastawce płucnej charakterystyczne dla procesu zapalnego oraz obustronny niedosłuch odbiorczy, dalsze nasilenie żółtaczki (bilirubina całkowita: 174 $\mu\text{mol/l}$), następnie</p>	<p>Pacjent 1: anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę od 17 dnia życia, zwiększona następnie do dawki 7 mg/kg/dobę i obniżona do 3 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 12 miesięcy.</p> <p>Pacjent 2: anakinra w dawce dostosowywanej stopniowo do 20 mg/kg/dobę, następnie terapia kanakinumabem. Okres leczenia – 1 miesiąc, okres obserwacji – 20 miesięcy.</p>	<p>Pacjent 1: Po 3 podaniach anakinry ustąpiła wysypka, poziom CRP powrócił do prawidłowych wartości, obserwowano też poprawę w zakresie zapalenia stawów. Podwyższenie dawki prowadziło do ustąpienia trombocytopenii, anemia ustąpiła po 8 tygodniach leczenia. W dalszych 6 tygodniach nastąpił zanik zmian obserwowanych w zastawce płucnej. Po 6 miesiącach terapii dawka leku została zmniejszona przy braku objawów aktywnej choroby. W wieku 12 miesięcy chory miał prawidłowe wyniki badań neurologicznych oraz umiarkowany obustronny niedosłuch (lewe ucho przed leczeniem: 80 dB, po leczeniu 65 dB, prawe ucho odpowiednio: 40 dB i 50 dB).</p> <p>Pacjent 2: w wyniku zastosowania wysokiej dawki anakinry uzyskano ustąpienie klinicznych objawów choroby, zahamowanie stanu zapalnego oraz normalizację poziomu CRP. Dziecko dobrze tolerowało dawkę anakinry wynoszącą 20 mg/kg/dobę.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>zapalenie stawów palców, kolan i łokci, podniesiony poziom SAA (41,8 mg/l). Wykazano mutację E567K genu <i>CIAS1</i>.</p> <p>Pacjent 2: dziewczynka urodzona w 34. tygodniu i 4. dniu ciąży. W 7 godzin po porodzie pojawiła się wysypka. Wykazano podwyższony poziom markerów zapalenia: CRP: 101 mg/l, IL-6: 528 ng/l. Poziom CRP wzrastał pomimo zastosowania antybiotykoterapii. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało 36 x 10⁶/l leukocytów. W 6. dniu pojawiło się zapalenie stawów palców. W dniu 32. wystąpiła gorączka i poziom CRP wynoszący 222 mg/l. Wykazano mutację F566L genu <i>CIAS1</i>.</p>		
Wnioski	Wczesne (neonatalne) wprowadzenie leczenia inhibitorami IL-1, w tym anakinrą jest konieczne w przypadku poważnego zespołu CINCA/NOMID, nie tylko w celu ustąpienia objawów choroby, ale również przeciwdziałania długotrwałym powikłaniom choroby.		
[171] Carzoli i wsp. 2010 (artykuł w języku francuskim, opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: Brak danych. Rok badania (rok publikacji - 2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjenci (N=2), bliźniaki homozygotyczne z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrórno-stawowym (CINCA/NOMID) i mutacją w genie <i>CIAS1</i>. U dzieci występowały epizody gorączki nieznanego pochodzenia, opóźnienie umysłowe, niski wzrost, zapalenie opon mózgowych, niedosłuch i obustronna tarcza zastoinowa.</p>	<p>Anakinra w dawce 40 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 8 miesięcy.</p>	<p>W kilka miesięcy od rozpoczęcia leczenia anakinrą u dzieci nastąpiła poprawa w zakresie objawów stanu zapalnego oraz prawidłowy wzrost, nie wykazano jednak zmian w tarczy zastoinowej.</p>
Wnioski	Autorzy podkreślają konieczność wczesnego rozpoznania i wprowadzenia terapii w przebiegu zespołu CINCA/NOMID, pozwalającego zniwelować objawy		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
kliniczne choroby i spowolni jej rozwój.			
[172] Kim 2012 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2012). Ośrodki wykonujące: brak danych, Południowa Korea. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Opis koreańskich pacjentów z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skórno-stawowym (CINCA/NOMID).</p> <p>Metodyka badania: nie podano.</p> <p>Populacja: 4 koreańskich pacjentów z NOMID. Diagnoza u wszystkich pacjentów została oparta o objawy kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych takich jak ESR, CRP, wyniki badań radiologicznych stawów, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego oraz sekwencjonowanie DNA w poszukiwaniu mutacji genu <i>CIAS1</i>. U wszystkich chorych występowała wysypka o charakterze pokrzywki oraz nawracające epizody gorączki, ponadto zaburzenia wzrostu, obrzęk i/lub ograniczenie zakresu ruchu w kolanach, skutkujące upośledzeniem lub brakiem możliwości chodzenia. Mutację w genie <i>CIAS1</i> w eksonie 3 wykryto u 3 chorych, u jednego pacjenta nie wykazano mutacji w tym genie. U chorych obserwowano leukopenię, anemię i podwyższony poziom białek ostrej fazy. U chorych rozpoznano też zaćmę, osłabienie słuchu,</p>	<p>Anakinra, brak szczegółów odnośnie dawkowania i okresu leczenia oraz obserwacji.</p>	<p>Wszyscy pacjenci szybko odpowiedzieli na zastosowanie anakinry, co skutkowało ustąpieniem wysypki, gorączki i zaburzeń wzrostu. Wszyscy pacjenci odzyskali również zdolność samodzielnego chodzenia.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	niebakteryjne zapalenie opon mózgowych i atrofię mózgu.		
Wnioski	Leczenie anakinrą prowadzi do znacznej poprawy zarówno objawów klinicznych jak i laboratoryjnych u koreańskich pacjentów z zespołem CINCA/NOMID, bez względu na status mutacji w genie <i>CIAS1</i> .		
[173] Lovell i wsp. 2005			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2005). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), N=2.</p> <p>Pacjent 1.: 14-letni chłopiec, u którego występowała: przewlekła wysypka, gorączka, powiększone węzły chłonne, umiarkowanie powiększona wątroba, znacznie powiększona śledziona, przewlekłe, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, anemia i podniesiony poziom białych krwinek. U chłopca zaobserwowano średni ubytek słuchu, wymagający zastosowania aparatu słuchowego, opóźnienie rozwojowe, wodogłowie, postępującą utratę kory mózgowej, niewielki wzrost. Płaszawica, ataksja, postępująca utrata słuchu i skrajna chwiejność emocjonalna rozpoczęły się u chłopca w wieku 6 lat.</p> <p>W tym samym czasie udokumentowane zostało przewlekłe zapalenie opon mózgowych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.</p> <p>Pacjenta leczono NSAIDs, sterydami, metotreksatem, etanerceptem i infliksymabem, jednak żaden z tych leków nie spowodował poprawy klinicznej.</p>	<p>Pacjent 1: Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę, prednizon w dawce 0,5 mg/kg/dobę, indometacyna w dawce 2,5 mg/kg/dobę oraz metotreksat w dawce 0,7 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 24 miesiące.</p> <p>Pacjent 2: Anakinra w dawce 1,5 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 1,5 roku.</p>	<p>U pierwszego pacjenta, w ciągu pierwszego tygodnia od wprowadzenia anakinry do leczenia ustąpiła gorączka i wysypka. Po 4 tygodniach leczenia zauważono poprawę mowy i stabilność emocjonalną. Po 9 miesiącach leczenia stwierdzono zatrzymanie procesu utraty kory mózgowej, natomiast utrata słuchu, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony stopniowo ustąpiły. Pacjent dobrze tolerował leczenie anakinrą.</p> <p>U drugiej pacjentki w ciągu tygodnia od rozpoczęcia terapii anakinrą minął ból kości i wysypka. Zapalenie oczu i bóle głowy ustąpiły w ciągu miesiąca. Wszystkie objawy nie powtórzyły się w ciągu 1,5 roku leczenia anakinrą.</p> <p>U pacjentów zmniejszył się poziom CRP, ale wzrósł po 12 tygodniach leczenia. Anemia utrzymywała się u pacjentów przez cały okres leczenia. U obu chorych nie wystąpiły działania niepożądane podczas terapii.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 2.: 9-letnia dziewczynka, u której od okresu noworodkowego występowała gorączka, wysypka, powiększone węzły chłonne, wątroba i śledziona, aseptyczne zapalenie opon mózgowych. W wieku 3 lat u pacjentki zauważono pogorszenie wzroku oraz torbielowy obrzęk plamki żółtej. Pacjentka cierpiała również na progresywny ubytek słuchu. Terapia etanerceptem, steroidami oraz infliksymabem powodowała występowanie działań niepożądanych.</p>		
Wnioski	Anakinra jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym przez pediatrycznych pacjentów z CINCA/NOMID w długim okresie obserwacji (około 2 lat).		
[174] Rigante i wsp. 2008			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2008). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjenci z chorobami autozapalnymi, tylko jeden pacjent z CAPS - noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID) – opis poniżej.</p> <p>Pacjent w wieku 8 lat z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), u którego w ciągu 24 godzin od urodzenia pojawiła się wysypka połączona z nawracającymi epizodami gorączki. U chłopca występowało zapalenie naczyń i siatkówki oka oraz łagodne wodogłowie. Chłopiec leczony był kortykosteroidami oraz kolchicyną w połączeniu z etanerceptem, jednak leczenie nie przyniosło oczekiwanych efektów.</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 2 lata.</p>	<p>U chłopca zaobserwowano optymalną odpowiedź na leczenie anakinrą, poprawę zarówno ogólnego stanu zdrowia jak i markerów zapalnych. Pacjent dobrze tolerował leczenie.</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	U chorego z zespołem CINCA/NOMID obserwowano korzystną odpowiedź na leczenie.		
[175] Mulders-Manders i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Seria przypadków. Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID), w wieku 20 lat, z mutacją negatywną. U pacjentki rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek z białkomoczem.</p> <p>U drugiego z pacjentów nie rozpoznano CAPS.</p>	<p>Anakinra od roku 2004, zastąpiona kanakinumabem w roku 2012. Pacjentka przyjmowała też NSAIDs od roku 2009 oraz leki immunosupresyjne w związku z przeszczepem nerek. Brak szczegółów odnośnie dawkowania leku. Okres leczenia anakinrą – 8 lat oraz podczas transplantacji nerek. Okres obserwacji – 11 lat.</p>	<p>Z powodu szybkiego pogorszenia pracy nerek, u pacjentki konieczne było wykonanie przeszczepu w roku 2014. Tuż przed operacją kanakinumab został zastąpiony anakinrą, ze względu na krótszy okres półtrwania tego leku, umożliwiając szybsze przerwanie terapii w przypadku komplikacji pooperacyjnych. Przeszczep zakończył się powodzeniem, nerki pacjentki podjęły prawidłową funkcję, nie wystąpiły komplikacje około lub pooperacyjne.</p>
Wnioski	Zastosowanie anakinry nie prowadzi do zwiększenia ryzyka komplikacji związanych z przeszczepem, jak również ryzyka wystąpienia infekcji pooperacyjnych, przy zastosowaniu standardowej terapii immunosupresyjnej. Autorzy podkreślają konieczność dostosowania dawki anakinry do pracy nerek przed i po przeszczepie.		
Opisy przypadków			
[176] Melo Gomes i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak</p>	<p>Pacjent z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) i mutacją w eksonie 5. genu <i>CIAS1</i>. Pacjent w wieku 20 miesięcy, z wysypką o charakterze pokrzywki od urodzenia. W wieku 6 miesięcy zaobserwowano wypuklenie czoła wraz ze wzrostem obwodu głowy,</p>	<p>Anakinra w dawce 3 mg/kg/dobę, wprowadzona w wieku 12 miesięcy. Brak szczegółów odnośnie okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Przed wprowadzeniem anakinry stan kliniczny pacjenta ulegał systematycznemu pogorszeniu, obserwowano opóźnienie rozwoju i wzrost na poziomie poniżej 0,4-tego centyla. Markery stanu zapalnego były chronicznie podwyższone. Zastosowanie anakinry prowadziło do znaczącej klinicznej i serologicznej poprawy stanu pacjenta, z normalizacją wyników charakteryzujących CAPS i</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
danych. Opublikowane: tak.	powiększenie wątroby i śledziony, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego bez zapalenia błony naczyniowej oka. Obserwowano też podniesienie poziomu markerów stanu zapalnego (poziom CRP = 40 mg/l). Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego wykazało oznaki wodogłowia.		markerów stanu zapalnego.
Wnioski	Autorzy opisują pierwszy znany przypadek mutacji w eksonie 5. genu <i>C12orf67</i> związany z CAPS. U pacjenta nie wykazano mutacji w eksonie 3., 4. i 6., dotychczas standardowo analizowanych w celu potwierdzenia diagnozy CAPS.		
[177] Teoh i wsp. 2007			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2007). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Pacjent z niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) w wieku 4 lat, u którego od 2 lat nasilały się objawy choroby, m. in. artropatia wielu stawów i obustronne zapalenie całej błony naczyniowej oka. Zapalenie błony naczyniowej oka rozpoznane zostało w wieku 1. roku i utrzymywało do wieku 7 lat kiedy wprowadzono leczenie anakinrą, pomimo leczenia ibuprofenem, metotreksatem, prednizolonem i etenarceptem, podobnie jak inne objawy aktywnej choroby w tym poliartrypatia i obrzęk nerwu wzrokowego rozpoznany w 5. roku życia. Ostrość wzroku w oparciu o tablicę Snellena wynosiła 6/12 w obydwu oczach w wieku 6 lat. Od 5. roku życia raportowano również podniesiony poziom ESR (mm/godz.) – 58 w wieku 6 lat i 50 w wieku 7 lat.	Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – około 1 roku.	Wprowadzenie do leczenia anakinry prowadziło do ustąpienia zapalenia błony naczyniowej oka i ciała szklistego oraz obrzęku nerwu wzrokowego i odstawienia prednizolonu. Ostrość wzroku w oparciu o tablicę Snellena po około roku terapii wynosiła 6/9 w prawym oku i 6/18 w lewym oku, z normalnym ciśnieniem wewnątrzgałkowym. U pacjenta pozostało zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego będące następstwem wcześniejszego stanu zapalnego. Zastosowane leczenie prowadziło również do ustąpienia poliartrypatii i spadku wartości ESR - do 21 mm/godz.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Anakinra okazała się skuteczna w terapii nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka u pacjenta z zespołem CINCA/NOMID.		
[178] Vargova i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka z CINCA/NOMID w wieku 30 lat, od 5. dnia życia występowały u niej wysypka neonatalna, epizody gorączki i podniesiony poziom wskaźników zapalenia. Z czasem wystąpiły: ból i obrzęk stawów, bóle głowy, powiększenie węzłów chłonnych, aseptyczne zapalenie opon mózgowych oraz uszkodzenie słuchu. Wykazano mutację w genie CIAS1 (T405P).</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 60 miesięcy.</p>	<p>W ciągu pierwszego tygodnia terapii u pacjentki doszło do znaczącego ustąpienia objawów (wysypki, bólu głowy i bólu stawów). W okresie 6 miesięcy obserwowano spadek poziomu markerów stanu zapalnego i całkowite ustąpienie epizodów gorączki. Nie wykazano natomiast zahamowania utraty wzroku i uszkodzenia słuchu. U pacjentki raportowano nawracające zapalenie pęcherza moczowego i grzybicze infekcje paznokci. W momencie rozpoczęcia badania, po 8 tygodniach, 6 i 60 miesiącach terapii raportowano poziom następujących parametrów: wskaźnik ESR: 70/100, 40/60, 45/52, 20/50; CRP (mg/l): 60; 7; 5; 0,44; IgG (g/l): 21,2; 19,8; 15,4; 12,5; IgA (g/l): 6,7; 5,9; 3,2; 2,5.</p>
Wnioski	Wykazano skuteczność terapii anakinrą oraz jej dobry profil bezpieczeństwa w leczeniu CINCA/NOMID, brak zahamowania postępującego uszkodzenia wzroku może być spowodowany późnym wdrożeniem leczenia (w latach 20-tych pacjentki).		
[179] Miyamae i wsp. 2010 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 4 lat, z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID), z mutacją negatywną. Pacjentka od 10. miesiąca życia cierpiała na uogólnione zmiany skórne o charakterze pokrzywki z nawracającymi epizodami gorączki i zaburzeniami wzrostu. Wyniki badań krwi wykazały przewlekłą poważną neutrofilie, anemię i odpowiedź ostrej fazy. U chorej obserwowano obrzęk stawu kolanowego z ograniczeniem zakresu ruchu i osteoartropatię.</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę, zastosowana w wieku 2 lat i 7 miesięcy. Okres leczenia i obserwacji – 20 miesięcy.</p>	<p>Zastosowanie anakinry doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie osteoartropatii. Już po kilku dniach terapii objawy kliniczne i objawy aktywnego zapalenia zostały złagodzone. Pacjentka przed rozpoczęciem terapii nie była w stanie chodzić samodzielnie, w miesiąc po zastosowaniu terapii anakinrą chodziła już bez pomocy.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Wyniki badania wskazują na konieczność wczesnego wprowadzenia do terapii anakinry u pacjentów z diagnozą CINCA/NOMID, z uwagi na bardzo dobre wyniki zastosowanego leczenia w terapii artropatii. Wczesne rozpoczęcie leczenia anakinrą może przyczynić się do uniknięcia deformacji kości wywołanych chorobą.		
[180] Wang i wsp. 2012 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji-2012).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 20 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID). U pacjentki występowała nie-swędząca pokrzywka na całym ciele - od urodzenia, przejściowa gorączka, przewlekłe bóle głowy i leukocytoza (białe krwinki 21,7), podniesiony poziom CRP oraz bóle stawów rąk, kolan i stóp. Od wieku 4 lat obserwowano: obustronną utratę słuchu, zapalenie błony naczyniowej oka i przewlekłą tarczę zastoinową oraz aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Pacjentkę charakteryzowały także uwypuklenia czołowe i pałeczkowate palce, wzmocnienie kontrastowe w obrębie opon mózgowych i wzmocnienie kontrastowe ślimakowe oraz lekko poszerzone komory mózgu sugerujące podniesione ciśnienie wewnątrzczaszkowe.</p>	<p>Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>Terapia anakinrą prowadziła do prawie całkowitego ustąpienia bólu stawów, poprawy słuchu, zmniejszenia częstotliwości bólów głowy i osłabienia nasilenia wysypki. Pacjentka zaprzestała przyjmowania innych leków.</p>
Wnioski	Terapia anakinrą prowadziła do znaczącej poprawy stanu zdrowia pacjentki z zespołem CINCA/NOMID, nieleczonej przez 20 lat.		
[181] Remesal i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji-</p>	<p>Pacjentka w wieku 9 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) oraz nie-swędząca wysypką, gorączką (<38°C), bolesną artropatią kolan,</p>	<p>Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i okresu obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do ustąpienia zmian skórnych, bólu głowy i bólu mięśniowo-szkieletowego.</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	powiększeniem lewej rzepki od 5. roku życia, bólem głowy i tarczą zastoinową z powodu nadciśnienia wewnątrzczaszkowego zdiagnozowaną w wieku 7 lat. U chorej wykazano somatyczną mutację p.G307V w genie <i>CIAS1</i> . Leczenie anakinrą rozpoczęto w wieku 11 lat.		
Wnioski	W badaniu wykazano dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie anakinrą u pacjentki z mutacją p.G307V w genie <i>CIAS1</i> .		
[182] Fraitag i wsp. 2011 (artykuł w języku francuskim, opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Noworodek płci żeńskiej z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID). Wysypka o charakterze pokrzywki pojawiła się w pierwszej godzinie życia wraz z wynikami wskazującymi na stan zapalny – podniesiony poziom CRP (26 mg/dl) i zapalenie opon mózgowych na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Neutrofile we krwi były w górnej granicy normy, antybiotykoterapia okazała się nieskuteczna. Diagnoza została postawiona w 17. dniu życia na podstawie wyników biopsji skóry i potwierdzona wykazaniem mutacji w genie <i>CIAS1</i> .	Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania, okresu leczenia i okresu obserwacji.	U chorego niemowlęcia wykazano odpowiedź na zastosowane leczenie.
Wnioski	Autorzy badania przytaczają przypadek szybko rozpoznanego zespołu CINCA/NOMID odpowiadającego na leczenie anakinrą.		
[183] Carlomagno i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych.	Dziewczynka w wieku 12 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID). Przed ukończeniem 19.	Anakinra w początkowej dawce 1 mg/kg/dobę zwiększona do dawki 2,5 mg/kg/dobę. Okres	Zastosowana terapia anakinrą prowadziła do poprawy w zakresie klinicznych i laboratoryjnych symptomów choroby. Po 5 miesiącach leczenia w badaniu echokardiograficznym nie wykazano

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Rok badania: (rok publikacji-2011).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>dnia życia u dziecka obserwowano okresową gorączkę i bolesne zmiany skórne, powiększenie śledziony i wyniki wskazujące na stan zapalny. Wprowadzenie kortykosteroidów nie przyniosło ustąpienia objawów, dodatkowo z czasem zaczęło występować zapalenie błony śluzowej, a potem bóle stawów. W wieku 8 lat u dziecka wystąpił poważny, obustronny niedosłuch, nie wykazano mutacji w genie <i>CIAS1</i>. Wykazano również przerost lewej komory serca oraz niescalony mięsień lewej komory. Pacjentka rozpoczęła terapię lekami stosowanymi w niewydolności serca.</p>	<p>leczenia i obserwacji – 5 miesięcy.</p>	<p>niescalonego mięśnia lewej komory.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Autorzy prezentują przypadek, sugerujący możliwość korzystnego wpływu anakinry na terapię pacjentów z zespołem CINCA/NOMID i niescalonym mięśniem lewej komory.</p>		
<p>[184] Ebrahimi-Fakhari i wsp. 2010</p>			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji-2010).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 23 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skórno-stawowym (CINCA/NOMID) i mutacją A439P genu <i>CIAS1</i>. U chorej od pierwszego tygodnia życia występowały zmiany skórne o charakterze pokrzywki, powiększenie węzłów chłonnych i nawracające epizody gorączkowe. Obserwowano również trwale podniesiony poziom reaktantów ostrej fazy: CRP do 170 mg/l, SAA do 567 mg/l. W dzieciństwie występowało również zapalenie stawów obydwu kolan i hiperostozą dystalnej części kości udowej i rzepek wymagająca zabiegu</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę, potem w dawce 150 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – około 5 lat.</p>	<p>Zastosowana terapia prowadziła do znaczącej poprawy w zakresie wszystkich objawów klinicznych i normalizacji poziomu CRP i SAA. Terapię została przerwana z powodu silnego, lokalnego bólu w miejscu wstrzyknięcia. Pacjentka rozpoczęła leczenie kanakinumabem, które na jej życzenie zostało ponownie zastąpione anakinrą (pomimo równie dobrej efektywności kanakinumabu). Ponowna terapia anakinrą nie prowadziła do wystąpienia działań niepożądanych, jednak, ze względu na bóle głowy i zapalenie błony naczyniowej oka dawka została zwiększona do 150 mg/dobę, co skutkowało dalszą poprawą.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>chirurgicznego. Wystąpiło również obustronne przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego prowadzące do znaczącego osłabienia wzroku i atrofii nerwu wzrokowego. Dodatkowo pacjentka charakteryzowała się niskim wzrostem, uwypukleniem czoła, nosem siodełkowatym, pałeczkowatymi palcami oraz głuchotą odbiorczą. Badanie MRI wykazało atrofię kory mózgowej i powiększenie komór mózgu. W wieku 12 lat rozwinęło się kłębuszkowe zapalenie nerek z towarzyszącym zapaleniem naczyń bez amyloidozy, które zostało wyleczone cyklofosfamidem, pozostał jednak łagodny białkomocz. Pacjentka cierpiała również na częste bóle głowy związane z aseptycznym zapaleniem opon mózgowych.</p>		
Wnioski	<p>Pacjentka prezentowała objawy rzadko występujące w zespole CINCA/NOMID (uszkodzenie nerek inne niż amyloidoza), pomimo to terapia anakinrą okazała się skuteczna, a początkowo silny ból w miejscu podania po czasowym przerwaniu terapii ustąpił całkowicie.</p>		
[185] Callejas i wsp. 2007			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji-2007). Ośrodki wykonujące: brak danych.</p>	<p>Pacjent w wieku 15 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) i mutacją negatywną. W dzieciństwie występowały u niego: gorączka, biegunka, powiększenie wątroby i śledziony, zapalenie wielostawowe i uogólnione, grudkowaty rumień w 2. tygodniu po urodzeniu. Chory przyjmował</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.</p>	<p>Po miesiącu leczenia anakinrą pacjent raportował poprawę samopoczucia, całkowicie ustąpiły: wysypka, zapalenie stawów i ból głowy, efekty te utrzymywały się w okresie 6 miesięcy obserwacji.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opublikowane: tak.	leki przeciwzapalne, antybiotyki i kortykosteroidy bez znaczącej poprawy. Z czasem obserwowano postępujący obrzęk kolan, ich nadwrażliwość i poważny ból oraz ograniczenie ruchu bioder i ciężkie przykurcze zginaczy. Pacjent nie był w stanie chodzić i stać, nastąpiło opóźnienie umysłowe i opóźnienie rozwoju, postępująca obustronna utrata słuchu, występowały bóle głowy, przewlekłe zapalenie opon mózgowych i tarczy zastoinowa.		
Wnioski	U chorego z zespołem CINCA/NOMID obserwowano trwałe ustąpienie objawów klinicznych po zastosowaniu anakinry.		
[186] Piloni i wsp. 2015			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2015).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 20 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) rozpoznany w wieku 2 lat.</p> <p>Pacjentka od urodzenia cierpiała na epizody gorączki i przewlekłą pokrzywkową wysypkę. Wyniki badań wskazywały na leukocytozę, podniesiony poziom reaktantów ostrej fazy, SAA, immunoglobulin i anemię mikrocytarną. W przebiegu choroby u pacjentki wystąpiły: powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, zapalenie lewego biodra i lewego kolana, obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i obrzęk bliższej nasady lewej kości piszczelowej, której przyczyną była dyzostoza chrząstki. Wykazano somatyczną mutację w eksonie 3. genu <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra. Brak szczegółowych informacji na temat dawkowania. Okres leczenia i obserwacji – 5 lat.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do całkowitego ustąpienia objawów choroby i cofnięcia się zmian w obrębie kości piszczelowej.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Wyniki badania potwierdzają skuteczność anakinry w leczeniu zespołu CINCA/NOMID.		
[187] Kanariou i wsp. 2009			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2009). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka w wieku 22 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) i mutacją genu <i>CIAS1</i>. W wieku 5 miesięcy obserwowano zaburzenia ruchowe prawej ręki i stopy, badanie CT wykazało wodogłowie i niewielki zawał w rejonie wzgórza. Miesiąc później wystąpiła gorączka oraz wysypka o charakterze pokrzywki. W wieku 15 miesięcy wykazano anemię, leukocytozę i podniesiony poziom reaktantów ostrej fazy. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało podniesiony poziom neutrofilii ($75/\text{mm}^3$) i wysoki poziom albumin (110 mg/dl). W wieku 2,5 lat zaczęły występować nawracające epizody zapalenia stawów, rok później poważne zapalenie osierdzia. Leczenie kwasem acetylosalicylowym, azatiopryną, prednizonem i metotreksatem nie dało spodziewanych rezultatów. W wieku 5 lat wystąpiła częściowa atrofia nerwów wzrokowych, 60% obustronny niedosłuch w wieku 7 lat i obustronne zapalenie przedniej błony naczyniowej oka. W wieku 16 lat nastąpiło pogorszenie widzenia. Odpowiedź na zastosowanie etanerceptu była ograniczona i krótkotrwała. Anakinra wprowadzona w wieku 17 lat.</p>	<p>Anakinra w dawce 50 mg/dobę przez 3 lata i 80 mg/dobę przez 2 lata. Okres leczenia – 4 lata. Okres obserwacji – 20 lat.</p>	<p>Obserwowano znaczącą poprawę w zakresie objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych po wprowadzeniu anakinry. Ustąpiła gorączka, wysypka oraz nastąpiło osłabienie stanu zapalnego stawów. Poziom CRP, ESR i leukocytów wrócił do wartości prawidłowych. W okresie 5 lat leczenia wykazano utrzymującą się odpowiedź na leczenie i brak pogorszenia wzroku.</p>
Wnioski	Zastosowanie anakinry prowadziło do ustąpienia objawów klinicznych choroby pacjentki z zespołem CINCA/NOMID, przez wiele lat nieskutecznie leczonej innymi		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
		preparatami.	
[188] Aboín-González i wsp. 2008			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: Brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2008). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 19 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID), objawy występowały od okresu niemowlęcego i obejmowały: wysypkę o charakterze pokrzywki, epizody bólu głowy i sztywności szyi wskazujące na aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie błony naczyniowej oka, obustronna tarcza zastoinowa, niedosłuch, przewlekłe zapalenie stawów. Dodatkowo występowały epizody wysokiej gorączki, powiększenie węzłów chłonnych i śledziony. Wystąpiły również charakterystyczne cechy twarzy m. in. uwypuklenia czołowe i siodełkowaty nos oraz krótkie kończyny i palce. Raportowano leukocytozę ($13,5 \times 10^9$ leukocytów/l, 83% neutrofilii), anemię mikrocytarną (hemoglobina: 10,6 g/dl, hematokryt: 33%). Zastosowanie doustnych kortykosteroidów i NSAIDs przyniosło poprawę.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Brak informacji na temat okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Leczenie anakinrą prowadziło do uzyskania dobrej odpowiedzi klinicznej w zakresie objawów skórnych, stawowych i związanych z ośrodkowym układem nerwowym oraz redukcję epizodów pokrzywki, bólu głowy, sztywności szyi i obrzęku stawów.</p>
Wnioski	Leczenie anakinrą przyniosło istotną poprawę w zakresie objawów klinicznych choroby pacjenta z zespołem CINCA/NOMID.		
[189] Bates i wsp. 2012			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD.</p>	<p>Pacjentka z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID), u</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i</p>	<p>Zastosowanie anakinry doprowadziło do znacznej poprawy obserwowanych objawów chorobowych. Zaobserwowano niewielką</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2012). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>której 4 dni po porodzie pojawiła się wysypka. Słuch dziecka stopniowo się pogarszał, w wieku 3 lat zaobserwowano trudności z wymową. Stwierdzono łagodną, obustronną utratę słuchu wymagającą założenia aparatu słuchowego. Objawy ulegały stopniowemu pogorszeniu do 12. roku życia dziecka, kiedy po nurkowaniu w basenie nastąpiło drastyczne pogorszenie słuchu (związane prawdopodobnie z wykazanim obustronnym poszerzeniem wodociągu przedsionka w uchu). W wieku 11 lat u dziecka rozpoczęto terapię anakinrą. W wieku 13 lat i 8 miesięcy pacjentka otrzymała implant ślimakowy.</p>	<p>obserwacji – 4 lata.</p>	<p>poprawę w prawym uchu (którego stan był znacznie gorszy), natomiast w lewym uchu słuch ustabilizował się.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Skuteczność stosowania ankinry była ograniczona w leczeniu postępującej utraty słuchu u pacjentki z zespołem CINCA/NOMID.</p>		
<p>[190] Boschan i wsp. 2006</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2006). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Chłopiec w wieku 5 lat z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) i mutacją genu <i>CIAS1</i>, u którego wystąpiły objawy ciężkiego zapalenia ogólnoustrojowego sugerujące początek noworodkowej, wieloukładowej choroby zapalnej. Sześć godzin po urodzeniu u chłopca wystąpiła wysypka o charakterze pokrzywki i wzrost poziomu CRP, które szybko ustąpiły po zastosowaniu antybiotyków. W 2. miesiącu życia wysypka u pacjenta utrzymywała się w różnych formach, stwierdzono wysoki poziom CRP i ESR, leukocyty i</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 7 miesięcy.</p>	<p>Już po pierwszym wstrzyknięciu anakinry u pacjenta była widoczna duża poprawa. Wysypka zniknęła całkowicie, napady gorączki, bóle brzucha i wymioty ustały. Poziom CRP i ESR oraz liczba białych krwinek były w normie. Z biegiem czasu poziom SAA unormował się. Funkcje psychomotoryczne poprawiły się. Zaobserwowano również duże postępy rozwojowe w krótkim okresie czasu od podania pierwszej dawki leku. Terapia prowadziła również do ustąpienia objawów powiększenia wątroby i śledziony oraz obrzęku węzłów chłonnych, znaczącego zmniejszenia początkowo bardzo dużego ciemniaczka i redukcji tarczy zastoionwej, co wskazywało na skuteczność leczenia zapalenia opon mózgowych. U pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane takie jak: ból głowy, reakcja w</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>immunoglobuliny w surowicy również były podwyższone. W 11. miesiącu życia chłopca zaobserwowano psychomotoryczne opóźnienie z hipotonią mięśni, obrzękiem węzłów chłonnych oraz powiększeniem wątroby i śledziony. U pacjenta pojawiły się napady gorączki, bóle brzucha i wymioty. Wystąpiły również charakterystyczne cechy twarzy: uwypuklenia czołowe i siodełkowaty nos. Zaobserwowano objawy przewlekłego zapalenia opon mózgowych z obustronną tarczą zastoinową, powiększeniem komór mózgu oraz zwiększone stężenie białka i komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym. U pacjenta wystąpiło również przejściowe zapalenie prawego stawu biodrowego. W 4. roku życia u chłopca zaobserwowano pogorszenie słuchu, wymagające zastosowania aparatu słuchowego. Zastosowanie NSAIDs okazało się nieskuteczne, niewielką poprawę przyniosło podawanie kortykosteroidów.</p>		<p>miejscu wstrzyknięcia czy leukopenia.</p>
Wnioski	Zastosowanie anakinry powoduje bardzo szybką odpowiedź na leczenie, z istotną poprawą stanu zdrowia pacjentów.		
[191] Granel i wsp. 2005			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji –</p>	<p>35-letni mężczyzna z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) (pierwotnie zdiagnozowanym jako MWS) i mutacją D303N w genie <i>CIAS1</i>. Pacjent od</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.</p>	<p>W ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia anakinrą zauważono znamienne poprawę stanu zdrowia pacjenta: ustąpiły bóle stawów, zapalenie spojówek, wysypka i zmęczenie. Poprawa stanu klinicznego pacjenta umożliwiła zaprzestanie stosowania</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>2005). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>urodzenia cierpiał na epizody uogólnionej pokrzywki, gorączki oraz zapalenia spojówek i zapalenie stawów, które było szczególnie ciężkie w okresie dzieciństwa i obejmowało kolana, kostki i nadgarstki i wymagało wieloletniego leczenia kortykosteroidami. Pacjent miał też obustronną, postępującą głuchotę odbiorczą oraz od 15. roku życia nosił aparat słuchowy. Cierpiał również na łagodny niedorozwój umysłowy. W okresie dzieciństwa zdiagnozowano u niego bóle głowy związane z przewlekłym zapaleniem opon mózgowych i tarczę zastoinową. Obserwowano przewlekłą, poważną neutrofilie, anemię i nasiloną odpowiedź ostrej fazy. U pacjenta stwierdzono dysmorficzny wygląd twarzy związany z uwypukleniem czołowym czaszki, siodełkowaty nos oraz pałeczkowatość palców. Pacjent był leczony kortykosteroidami w wysokiej dawce (10 mg/dobę), kolchicyną i celekoksybem, jednak objawy takie jak pokrzywka, zmęczenie i zapalenie stawów nie ustąpiły.</p>		<p>kortykosteroidów, w badaniach laboratoryjnych obserwowano zahamowanie procesów zapalnych (spadek CRP z 102 mg/l do 15 mg/l, białe krwinki: obniżenie z 13,7 do 8,8 x 10⁹/l). Wykazano trwałą odpowiedź na terapię w okresie 6 miesięcy leczenia. Wystąpił tylko jeden, krótki epizod łagodnej wysypki z gorączką i bólem stawów. Leczenie anakinrą w początkowej dawce było bardzo dobrze tolerowane przez pacjenta.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Terapia anakinrą była dobrze tolerowana przez pacjenta z zespołem CINCA/NOMID oraz doprowadziła do ustąpienia objawów, w tym wieloletniego, nieodpowiadającego na leczenie bólu stawów.</p>		
<p>[192] Hawkins i wsp. 2004</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji –</p>	<p>32-letnia pacjentka z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID) i mutacją G571R w genie <i>CZAS1</i>, u której występowała uogólniona rumieniowa wysypka i</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę, potem w dawce 33 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 7 miesięcy.</p>	<p>W ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia u pacjentki ustąpiła wysypka, zapalenie spojówek i bóle stawów. Pacjentka zgłosiła znaczną poprawę ogólnego stanu zdrowia. W ciągu 5 dni od rozpoczęcia terapii ustąpiły bóle głowy i zmęczenie. Miesiąc później</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
2004). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	<p>zapalenie spojówek od urodzenia. Objawy te utrzymywały się praktycznie nieustannie, z wyjątkiem krótkich okresów, kiedy pacjentka otrzymywała wysokie dawki kortykosteroidów. U pacjentki występowały również bóle stawów (kolan, nadgarstków i łokci). Posiadała również charakterystyczne cechy zespołu CINCA/NOMID (czołowe uwypuklenie czaszki, siodełkowaty nos, ograniczony wzrost). Pacjentka była leczona estrogenami w celu stymulowania prawidłowego rozwoju płciowego. W ciągu ostatnich 5 lat pacjentka prawie całkowicie straciła słuch. U chorej występowała drażliwość, silne zmęczenie, bóle głowy, tarcza zastoinowa oraz postępująca utrata wzroku związana z podniesionym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. U pacjentki przez całe życie występowała poważna neutrofilia i niedokrwistość normocytarna oraz intensywna odpowiedź ostrej fazy. Przed włączeniem leczenia anakinrą pacjentka była poddana terapii prednizonem w dawce 5 mg co drugi dzień oraz azatiopryną w dawce 50 mg/dobę. Przed leczeniem anakinrą poziom hemoglobiny wynosił 10,1 gm/dl, krwinki białe $29 \times 10^9/l$, płytki krwi $899 \times 10^9/l$, SAA 284 mg/l oraz CRP 109 mg/l.</p>		<p>stwierdzono zwiększenie poziomu hemoglobiny (12,4 gm/dl) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi ($366 \times 10^9/l$) oraz krwinek białych ($10,7 \times 10^9/l$). W ciągu 6 miesięcy dawkę anakinry zmniejszono do 33 mg/dobę, a objawy nie nawróciły. Zmniejszył się również poziom SAA (3,7 mg/l) i CRP (5,5 mg/l). Nie obserwowano zmian w zakresie oceny słuchu i ostrości wzroku.</p>
Wnioski	Anakinra doprowadziła do ustąpienia objawów klinicznych, jednak nie miała wpływu na poprawę wzroku i słuchu.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[193] Hedrich i wsp. 2008			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2008). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>23-letnia kobieta z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID) i bez mutacji w genie <i>CIAS1</i>. Choroba została zdiagnozowana w wieku 12 lat. W pierwszym tygodniu życia pacjentki rozwinęła się u niej pokrzywka, bóle stawów, zapalenie stawów i gorączka do 39°C. U kobiety występowało również aseptyczne zapalenie opon mózgowych z przewlekłymi bólami głowy i upośledzeniem umysłowym. U pacjentki rozwinęła się również zaćma i jaskra oraz odbiorczy ubytek słuchu. Dodatkowo widoczne u niej były cechy charakterystyczne dla zespołu CINCA/NOMID: niski wzrost, wypuklenie czołowe głowy oraz wytrzeszcz oczu. Terapia kortykosteroidami i kolchicyną nie przyniosła efektów. Terapię anakinrą rozpoczęto w styczniu 2007 roku. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki obserwowano podwyższone parametry zapalne, wysypkę, bóle stawów i epizody łagodnego zapalenia stawów. Dodatkowo pacjentka cierpiała na przewlekłe bóle głowy i mięśni, skomplikowane zapalenie spojówek oraz jaskrę wtórną.</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 6 miesięcy.</p>	<p>Objawy kliniczne i laboratoryjne poprawiły się w ciągu pierwszych 3 dni leczenia. Wysypka, zapalenie spojówek i ból głowy ustąpiły, nie obserwowano nawrotu. Podwyższony poziom leukocytów, CRP i SAA znormalizował się w ciągu 3 dni. W ciągu 12 tygodni terapii ustąpiła również trombocytoza i niedokrwistość. Liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym obniżyła się w ciągu 3 pierwszych miesięcy terapii, ale pozostała łagodnie podniesiona w okresie 6 miesięcy leczenia. Nie stwierdzono poprawy słuchu. Pacjentka dobrze tolerowała leczenie, wystąpiły jedynie nieznaczne, miejscowe reakcje w miejscu wkłucia.</p>
Wnioski	Wykazano skuteczność anakinry w leczeniu objawów zapalnych zespołu CINCA/NOMID, jednak nie obserwowano wpływu terapii na poprawę słuchu.		
[194] Kashiwagi i wsp. 2008			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD.</p>	<p>11-letni pacjent z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID) został skierowany do</p>	<p>Anakinra w dawce 1-1,7 mg/kg/dobę. Okres leczenia i</p>	<p>Po podaniu anakinry gorączka spadła. 14 dni po podaniu leku obniżył się poziom CRP (<0,3 mg/dl) oraz IL-6 (1,8 pg/ml). Pacjent</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2008). Ośrodki wykonujące: brak danych, Japonia. Opublikowane: tak.</p>	<p>szpitala z powodu nawracających epizodów gorączki i wysypki. Pacjent urodził się przedwcześnie, w 36 tygodniu ciąży. Epizody gorączki zaczęły pojawiać się chwilę po urodzeniu. Terapia antybiotykami i lekami przeciwzapalnymi nie dała skutecznej odpowiedzi. Zastosowano ibuprofen, sterydy, cyklosporynę i metotreksat, ale gorączka nie ustępowała. U pacjenta występowały charakterystyczne cechy twarzy: siodelkowaty nos i uwypuklenie czołowe głowy, iloraz inteligencji IQ był bardzo niski i wynosił 49. Stwierdzono podwyższony poziom CRP (21,1 mg/dl), ESR (43,0 mm/h) oraz IL-6 (16,8 pg/ml). Badania wykazały również powiększenie lewej komory mózgowej. Podczas przyjęcia pacjent skarżył się na gorączkę, bóle głowy i sztywność karku. Występowały u niego objawy oponowe. Nie stwierdzono mutacji genu <i>C2AS1</i>. U pacjenta zastosowano również terapię blokerem anty-TNF, jednak leczenie nie spowodowało poprawy klinicznej.</p>	<p>obserwacji – 9 miesięcy.</p>	<p>zaczął rosnąć (+4 cm w ciągu 9 miesięcy) oraz nabierać masy ciała (+2,65 kg w ciągu 9 miesięcy). Nie występowała już wysypka i sztywność karku. Obserwowano jedynie epizody umiarkowanego bólu głowy, bez oznak zapalenia opon mózgowych.</p>
Wnioski	Zastosowanie anakinry prowadziło do ustąpienia objawów zespołu CINCA/NOMID o poważnym przebiegu.		
[195] Kolivras i wsp. 2011			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji –</p>	<p>Pacjentka, urodzona w 34 tygodniu ciąży, z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), u której od urodzenia występowały epizody wysypki z towarzyszącą wysoką gorączką.</p>	<p>Anakinra w dawce 1-4 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji: brak danych.</p>	<p>Po podaniu anakinry w dawce 1 mg/kg/dobę nastąpiła znaczna poprawa stanu zdrowia, jednak gorączka nadal występowała. Zwiększono dawkę leku do 3-4 mg/kg/dobę. Objawy stawowe (w tym obrzęk kolana) pojawiły się w wieku 6 miesięcy i ustępowały</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Wysypka występowała w różnych postaciach: bladoróżowa, czerwone plamki lub lekko wypukłe grudki, znajdujące się przede wszystkim na tułowiu i kończynach. U pacjentki stwierdzono również powiększenie węzłów chłonnych pachowych i pachwinowych. Stwierdzono podwyższony poziom CRP (26 mg/l) oraz dużą liczbę białych krwinek (25 000/mm³). W płynie mózgowo-rdzeniowym wykazano obecność licznych białych krwinek (3 200 mm³, z czego 94% stanowiły neutrofile). Terapia antybiotykami była nieskuteczna. W wyniku badań genetycznych stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>		<p>tylko po stosowaniu wysokich dawek anakinry. W wyniku badania MRI stwierdzono umiarkowane powiększenie komór mózgowych oraz przestrzeni podpajęczynówkowej co uznano za wtórny objaw występujący u wcześniaków. W kolejnym badaniu MRI nie stwierdzono progresji zaniku kory mózgowej. Dodatkowo stwierdzono u dziecka trudności w uczeniu się. W wieku 4 lat rozpoznano utratę słuchu.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Anakinra jest skuteczna w leczeniu objawów zapalnych zespołu CINCA/NOMID. W przypadku badanej pacjentki dopiero wyższe dawki leku doprowadziły do poprawy w zakresie objawów stawowych i ustąpienia gorączki. U dziecka wystąpiła łagodna utrata słuchu pomimo leczenia.</p>		
<p>[196] Macejova i wsp. 2015</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>33-letnia pacjentka z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), u której pierwsze objawy (gorączka i wysypka) wystąpiły już w pierwszym tygodniu po urodzeniu. Wysypka występowała przede wszystkim na tułowiu, twarzy i kończynach górnych. U pacjentki stwierdzono podwyższony poziom CRP (69 mg/l) oraz ESR (100 mm/godz.). Standardowe leczenie za pomocą NSAIDs, leków przeciwhistaminowych, antybiotyków czy kortykosteroidów było nieskuteczne. Dodatkowo u chorej pojawiły się bóle stawów, bóle głowy, utrata</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 2 miesiące.</p>	<p>Już w pierwszym tygodniu podawania anakinry zaobserwowano istotną poprawę stanu zdrowia pacjentki. Po 6 miesiącach leczenia gorączka, ból głowy, bóle stawów i wysypka zniknęły całkowicie, ale utrata słuchu utrzymywała się nadal.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>ostrości wzroku oraz stopniowo pogarszający się słuch. Ból i obrzęk stawów pojawił się u pacjentki w wieku 3 lat, ból głowy oraz powiększone węzły chłonne w wieku 4 lat, natomiast aseptyczne zapalenie opon mózgowych w wieku 8 lat. Gdy pacjentka miała 11 lat zdiagnozowano u niej stopniową utratę słuchu, zapalenie błony naczyniowej oka i obrzęk nerwu wzrokowego. W wyniku badań genetycznych stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>		
Wnioski	<p>Zastosowanie anakinry doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie objawów klinicznych oraz poprawy jakości życia chorej z zespołem CINCA/NOMID, nie wykazano jednak poprawy słuchu wskutek zastosowanej terapii.</p>		
[197] Madan i wsp. 2010			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>29-letnia pacjentka z nakładającymi się objawami noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (CINCA/NOMID) oraz zespołu Muckle-Wellsa (MWS), u której od narodzin występowała czerwona, swędząca wysypka nasilająca się wieczorem. Pacjentka nie reagowała na leczenie przeciwhistaminowe, ale uzyskała częściową odpowiedź na leczenie doustnym prednizolonem. U chorej od dzieciństwa występowały nawracające epizody gorączki, utrata słuchu, bóle stawów kolanowych. Wysypka najbardziej widoczna była w okresach, kiedy równocześnie występowała gorączka. W dzieciństwie u pacjentki stwierdzono również powiększenie węzłów chłonnych pachowych i</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 12 miesięcy.</p>	<p>Po jednym dniu leczenia anakinrą wysypka zniknęła. W późniejszych badaniach stwierdzono prawidłowych poziom CRP (4,3 mg/l), ESR (14 mm/godz.), hemoglobiny (12 g/dl) oraz liczbę leukocytów ($5,7 \times 10^9/l$). Pacjentka raportowała subiektywną poprawę słuchu. Wysypka nawracała za każdym razem, kiedy pacjentka nie przyjęła jednej dawki leku.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>szyjnych oraz śledzony, u chorej raportowano również mielodysplazję. Kobieta cierpiała również na epizody silnej niedokrwistości, natomiast w wieku 27 lat pacjentka przeszła bardzo łagodny udar. W momencie przyjęcia do szpitala u chorej stwierdzono niski poziom hemoglobiny (9,3 g/dl), leukopenię ($1,3 \times 10^9/l$), podwyższony poziom CRP (40,3 mg/l), ESR (102 mm/godz.) oraz IgA (6g).</p>		
Wnioski	<p>Anakinra okazała się skuteczna w terapii zespołu MWS/CINCA/NOMID manifestującego się m. in. pokrzywką, mielodysplazją oraz podniesieniem poziomu markerów stanu zapalnego.</p>		
[198] Matsubayashi i wsp. 2006			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2006). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjentka z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), która urodziła się w 38 tygodniu ciąży, dzień po urodzeniu wystąpiła wysoka gorączka i wysypka. Chora nie reagowała na leczenie antybiotykami. Dodatkowo stwierdzono u niej obrzęk, zapalenie opon mózgowych oraz charakterystyczne zmarszczki na stopach i dłoniach. Dziewczynka leczona była prednizolonem, lekami immunosupresyjnymi oraz infliksymabem, jednak terapie nie przynosiły oczekiwanych skutków zdrowotnych. W 32 miesiącu życia pacjentka ważyła 8,3 kg, nie była w stanie sama siedzieć. Stwierdzono również przepuklinę i powiększone węzły chłonne. Badania okulistyczne wykazały obustronne zapalenie nerwu wzrokowego, natomiast badanie słuchu</p>	<p>Anakinra w dawce 1-3 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – co najmniej 7 miesięcy.</p>	<p>Początkowo anakinrę podawano w dawce 2 mg/kg/dobę. Gorączka i wysypka zniknęły natychmiast po podaniu pierwszej dawki leku. Po 10 dniach leczenia stwierdzono poprawę parametrów krwi: CRP – 0,8 mg/dl; hemoglobina – 9,4 g/dl, ESR – 48 mm/godz.). Jednak wszystkie objawy często wracały parę godzin przed kolejnym podaniem leku. Zwiększono dawkę do 3 mg/kg/dobę co doprowadziło do niewielkiej poprawy. Następnie dawkę zmieniono na 1 mg/kg/ co 12 godzin co spowodowało całkowite ustąpienie wszystkich objawów. Po 4 tygodniach leczenia u pacjentki stwierdzono zmniejszenie pleocytozy (128 komórek/ml), natomiast po 7 miesiącach zaobserwowano znaczną redukcję bólu stawów i obrzęku. Podczas leczenia stwierdzono również poprawę w rozwoju psychomotorycznym: pacjentka była w stanie sama siedzieć i potrafiła wymówić kilka słów. Obustronne zapalenie nerwu wzrokowego ustąpiło całkowicie.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>wykazało łagodne osłabienie słuchu. Zdiagnozowano dodatkowo łagodną utratę kory mózgowej, krwiak opłucnej i rozległe zwapnienia w obrębie tkanki mózgowej. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom CRP (12,3 mg/dl), niedokrwistość (hemoglobina=7,1 g/dl), podwyższony ESR (110 mm/godz.). Zidentyfikowano również mutację genu <i>CIAS1</i>. W wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono zwiększoną pleocytozę (144 komórek/ml) oraz poziom białka wynoszący 82 mg/dl.</p>		
Wnioski	Anakinra podawana w odstępach 12 godzinnych doprowadziła do ustąpienia wszystkich objawów u pacjentki z CINCA/NOMID.		
[199] Mehr i wsp. 2010			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID) w wieku 5 lat i 7 miesięcy, urodził się w 35. tygodniu ciąży ze stanem przedrzucawkowym. Sześć godzin po porodzie u dziecka rozwinęła się wysypka. Ustąpiła w ciągu 48 godzin, jednak później ponownie się pojawiła i nie ustępowała od 6 tygodnia życia. W wieku 4 lat u dziecka zaczęły występować bóle głowy i wysoka gorączka (trwająca <12 godzin) do 40°C. Dodatkowo sporadycznie występowały bóle stawów kolan i kostek. W momencie przyjęcia do szpitala dziecko nie miało gorączki, stwierdzono podwyższony poziom białych</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 18 miesięcy.</p>	<p>W ciągu 24 godzin od rozpoczęcia terapii anakinrą wysypka ustąpiła. Po 6 miesiącach leczenia stwierdzono brak zapalenia nerwu wzrokowego oraz zatrzymanie zaniku istoty białej. Jedynym działaniem niepożądanym był ból w miejscu wstrzyknięcia.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>krwinek ($19,2 \times 10^9/l$), płytek krwi ($633 \times 10^9/l$) oraz ESR (30 mm/godz.). Przez 3 miesiące dziecko przyjmowało prednizolon w dawce 1 mg/kg/dobę. W wyniku leczenia ustąpiła wysypka i gorączka, jednak bóle głowy i stawów pozostały. Po kolejnym badaniu (w wieku 6 lat i 4 miesięcy) u chłopca stwierdzono powiększenie wątroby, obustronne zapalenie nerwu wzrokowego oraz łagodną utratę mózgowej istoty białej. Dodatkowo w wyniku badań genetycznych zdiagnozowano mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>		
Wnioski	Anakinra jest skuteczna w leczeniu pacjentów pediatrycznych z CINCA/NOMID.		
[200] Omoyinmi i wsp. 2014			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>8-letni pacjent z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), urodzony przedwcześnie (w 27. tygodniu ciąży). Po urodzeniu u chłopca stwierdzono charakterystyczne uwypuklenie czołowe głowy. Wystąpiła u niego również wysypka znajdująca się na twarzy i kończynach. Podczas 1. roku życia pacjent był często hospitalizowany z powodu gorączki i wysypki. Prawidłowa diagnoza CINCA/NOMID została postawiona u chłopca w wieku 18 miesięcy. Występowało wtedy u niego zapalenie stawów kolanowych oraz przerost lewej rzepki. U pacjenta stwierdzono opóźnienie rozwoju oraz mutację genu <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji: brak danych.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do uzyskania tylko częściowej odpowiedzi klinicznej. Po wystąpieniu zapalenia spojówek i progresywnej utracie słuchu anakinra została zastąpiona kanakinumabem.</p>
Wnioski	W badaniu opisano przypadek pacjenta z CINCA/NOMID, u którego zastosowanie anakinry prowadziło do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie.		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[201] Rigante i wsp. 2006, [202] Rigante i wsp. 2010 (2) i [203] 2011 – dłuższy okres obserwacji tego samego pacjenta			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2006). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Chłopiec z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), urodzony w 36. tygodniu ciąży, z wynikiem w skali Apgar 7-9, z charakterystycznym uwypukleniem czołowym głowy, przepukliną pępkową oraz z pałeczkowatymi palcami. Drugiego dnia po urodzeniu u pacjenta wystąpiła wysypka i podwyższony poziom markerów stanu zapalnego. W 4. dniu życia dodatkowo wystąpiła gorączka. Pomimo leczenia antybiotykami gorączka nadal pojawiała się epizodycznie. W wieku 9 miesięcy u dziecka stwierdzono osłabiony wzrost, zapalenie naczyń i siatkówki oraz wodogłowie bez objawów nadciśnienia śródczaszkowego i zanik kory mózgowej. Tomografia komputerowa wykazała wodogłowie, natomiast rezonans magnetyczny – zapalenie opon mózgowych. W wyniku badań genetycznych stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>. W wieku 3 lat u dziecka wystąpiło obustronne zapalenie stawów kolanowych z przerostem chrząstki oraz nieregularną rzepką. Chłopiec nie był w stanie samodzielnie chodzić w wieku 3 lat. Pacjenta leczono NSAIDs i kortykosteroidami, jednak nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej. U chłopca wystąpił również przykurcz i obrzęk kolan uniemożliwiający poruszanie się. Do częściowej</p>	<p>Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 6 lat.</p>	<p>Po pierwszym tygodniu leczenia anakinrą zmniejszył się obrzęk i przykurcz kolan, gorączka najpierw zmniejszyła się, a później ustąpiła całkowicie, wysypka zniknęła. Badania laboratoryjne wykazały również istotny spadek poziomu markerów zapalnych (krwinki białe: 12 400/mm³, ESR: 6 mm/godz., CRP: 6,5 mg/l). Zaobserwowano również ogólny postęp rozwoju intelektualnego dziecka i poprawę nastroju. W wieku 10 lat dziecko zaczęło chodzić samodzielnie. Każda przerwa w leczeniu powodowała nawrót objawów. Dodatkowo stwierdzono stabilizację objawów neurologicznych, stanu zapalnego w oku oraz słuchu. W wieku 10 lat wykazano poważnie obniżoną ostrość widzenia. Dodatkowo stwierdzono, że grubość nerwu wzrokowego zmniejszyła się obustronnie, oraz że zanik siatkówki nie ustąpił. Zdiagnozowano pozapalną dystrofię siatkówki z wtórnym zwyrodnieniem nerwów wzrokowych. Po 6 latach leczenia, stwierdzono erozję subchondralną kości udowej w połączeniu z utratą chrząstki. Nie obserwowano działań niepożądanych podczas terapii.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>odpowiedzi na leczenie doprowadziła terapia etanerceptem w połączeniu z kolchicyną i niskimi dawkami prednizonu. W wieku 7 lat u pacjenta stwierdzono zwapnienie kości udowych oraz przerost rzepki. U dziecka występowały objawy stanu zapalnego w oku – tarcza zastoinowa oraz będący wynikiem stanu zapalnego ośrodkowy i obwodowy zanik siatkówki w prawym oku. W lewym natomiast zdiagnozowano zwłóknienie naczyń i dystrofię siatkówki. Leczenie anakinrą rozpoczęto w wieku 7 lat.</p>		
Wnioski	<p>W wyniku leczenia anakinrą ustąpiły wszystkie objawy zapalne oraz nastąpił ogólny postęp rozwoju intelektualnego chłopca z CINCA/NOMID. Zastosowanie anakinry nie doprowadziło jednak do odwrócenia poważnych uszkodzeń w obrębie oka (zanik siatkówki) będących wynikiem przewlekłego stanu zapalnego, lek nie miał też wpływu na zatrzymanie zwapnienia kości udowej.</p>		
[204] Seitz i wsp. 2005			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2005). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>47-letni mężczyzna z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID) i mutacją genu <i>CIAS1</i>. Choroba była oporna na konwencjonalną terapię (NSAIDs i infliksymab). U pacjenta występowała wysypka, zapalenie stawów, leukocytoza z neutrofilią.</p>	<p>Anakinra w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 9 tygodni.</p>	<p>Po 2 dniach od rozpoczęcia leczenia anakinrą wysypka ustąpiła całkowicie. Po 3 tygodniach leczenia uzyskano całkowitą remisję kliniczną choroby. Poziom CRP i ESR znormalizował się. Dodatkowo stwierdzono zahamowanie wydzielania IL-6 oraz IL-10.</p>
Wnioski	<p>W wyniku leczenia anakinrą ustąpiły objawy zespołu CINCA/NOMID.</p>		
[205] Terrada i wsp. 2011			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2011). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>8-letnia dziewczynka z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), która urodziła się przedwcześnie (w 30. tygodniu ciąży). Od pierwszego tygodnia życia występowała u niej wysypka z gorączką. W wieku 3 lat u dziewczynki pojawiły się bóle stawów i obrzęk oraz bóle głowy. W wyniku badań genetycznych stwierdzono mutację genu <i>CIAS1</i>. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom CRP (40 mg/dl) i leukocytów (11 800 komórek/l). Stwierdzono również łagodną obustronną utratę słuchu (-20 dB).</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 30 miesięcy.</p>	<p>Kilka dni po rozpoczęciu leczenia anakinrą ustąpiły bóle stawów, wysypka, bóle głowy oraz chroniczne zmęczenie. W ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia znormalizowały się wszystkie markery zapalne (w tym leukocytoza, CRP i ESR). Wysokość i masa ciała pacjentki stopniowo się zwiększała. Sześć miesięcy po rozpoczęciu terapii zniknęły nacieki w rogówce. Terapia była dobrze tolerowana.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Terapia anakinrą doprowadziła do ustąpienia wszystkich objawów klinicznych zespołu CINCA/NOMID, leczenie było dobrze tolerowane.</p>		
<p>[206] Turel i wsp. 2014</p>			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Opis przypadku 7-miesięcznego chłopca z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID) i wodogłowiem. Od narodzin u chłopca występowała wysypka i nawracające napady wysokiej gorączki. W momencie przyjęcia do szpitala pacjent był bez gorączki, obudzony i czujny. Tomografia komputerowa wykazała atrofię mózgową. Pacjent został zwolniony ze szpitala i po 5 dniach wrócił z gorączką 38°C. Badanie krwi wykazało podwyższony poziom leukocytów (4 000 komórek/mm³). Pacjent przechodził również przez przewlekłe zapalenie opon mózgowych. Stwierdzono</p>	<p>Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 3 miesiące.</p>	<p>Po rozpoczęciu leczenia anakinrą gorączka i wysypka ustąpiły i nie powtórzyły się przez 3 miesiące terapii. U pacjenta stwierdzono obustronny niedosłuch.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	mutację genu <i>CIAS1</i> .		
Wnioski	Terapia anakinrą doprowadziła do ustąpienia objawów klinicznych zespołu CINCA/NOMID.		
[207] Matsubara i wsp. 2006, [208] komentarz do badania: Goldbach-Mansky i wsp. 2007			
<p>Opis przypadku.</p> <p>Podtyp badania: IVD.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2006).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Chłopiec z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (CINCA/NOMID), urodzony w 37. tygodniu ciąży, u którego w ciągu 3 godzin po urodzeniu wystąpiła wysypka kończyn dolnych z towarzyszącą gorączką. Wysypka i gorączka utrzymywały się mimo leczenia antybiotykami, lekami przeciwgrzybicznymi, przeciwwirusowymi, dożylnymi immunoglobulinami i kortykosteroidami. W wieku 10 miesięcy u chłopca występowała trwała gorączka, wysypka i bóle stawów. W wyniku badań stwierdzono opóźnienie w rozwoju psychomotorycznym, obustronne zapalenie nerwu wzrokowego, umiarkowaną głuchotę oraz osteolizę przy nasadzie piszczeli. W wyniku badań laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom białych krwinek (28700/l), CRP (5,57 mg/dl), SAA (62,4 mg/ml) oraz IgG (64,1). Dodatkowo u pacjenta zdiagnozowano zanik kory mózgowej. W wyniku badań genetycznych stwierdzono występowanie mutacji genu <i>CIAS1</i>. U chłopca zdiagnozowano również przewlekłe, śródmiąższowe zapalenie płuc. Terapie anakinrą rozpoczęto w 17. miesiącu życia.</p>	<p>Anakinra w dawce 0,8-1,6 mg/kg/dobę. Okres leczenia i obserwacji – 5 miesięcy.</p>	<p>W ciągu 3 godzin od podania anakinry wysypka zniknęła, jednak w ciągu 20 godzin pojawiała się ponownie. Częstotliwość występowania gorączki zmniejszyła się, jednak nie ustąpiła całkowicie podczas leczenia. Stwierdzono łagodne pogorszenie zmian stawowych. Stężenie CRP, SAA i białych krwinek pozostawało podwyższone. Terapię anakinrą przerwano po 5 miesiącach.</p> <p>Autorzy komentarza podkreślają, że decyzja o przerwaniu terapii została podjęta przedwcześnie. Ich doświadczenia kliniczne wskazują na znaczącą odpowiedź kliniczną pacjentów z zespołem CINCA/NOMID po 6 miesiącach leczenia anakinrą w wyniku zastosowania wyższych niż w opisie przypadku dawek leku (2 mg/kg/dobę). Również chorzy z przewlekłe, nieznacznie podniesionym poziomem markerów zapalnych i łagodnym, aseptycznym zapaleniem opon mózgowych mogą wymagać wyższych dawek. Według autorów komentarza dawka anakinry powinna być stopniowo zwiększana u pacjenta przed oceną braku efektywności terapii i przerwaniem leczenia.</p>
Wnioski	W wyniku leczenia anakinrą nie ustąpiły wszystkie objawy kliniczne choroby. Wysypka nawracała, a gorączka nie ustąpiła całkowicie. Dodatkowo poziom		

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
markerów zapalnych pozostawał podwyższony przez cały okres leczenia. Terapię przerwano. Autorzy komentarza sugerują konieczność próby zwiększenia dawki anakinry przed decyzją o przerwaniu terapii.			
[209] Broderick i wsp. 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Chłopiec w wieku 2,5 roku z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skórno-stawowym (CINCA/NOMID) i wrodzonym osłabieniem słuchu, w wieku 2 miesięcy wystąpiła hiperbilirubinemia i podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej. Biopsja wątroby wykazała olbrzymiokomórkowe zapalenie wątroby. Wykazano też obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ang. <i>Anti-Nuclear Antibodies</i>, ANA). W wieku 3 miesięcy pacjent rozwinął przewlekłą gorączkę i wysypkę o charakterze pokrzywki, w 1. roku życia wystąpiło zapalenie stawu biodrowego i obrzęk kolana. Obserwowano również: osłabienie wzrostu, makrocefalię, nadwrażliwość, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony oraz ból stawów. Poziom CRP był przewlekłe podniesiony do 200 mg/l, ESR=76 mm/godz., ferrytyna=114 ng/ml. Wykazano też nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu MRI. Zidentyfikowano mutację c.926T>A w genie <i>CIAS1</i>.</p>	<p>Anakinra w dawce 4 mg/kg, zwiększana do dawki 11 mg/kg. Brak informacji na temat okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Po wprowadzeniu anakinry u pacjenta wystąpiły dodatkowo: zapalenie błony naczyniowej oka, anemia, złamania żeber (związane z niedoborem witaminy D), przewlekła biegunka, zaburzenia wchłaniania tłuszczów, zaburzenia słuchu, reaktywne zapalenie błony maziowej kolana, drgawki oraz opóźnienie mowy i zaburzenia ruchowe. Podniesienie dawki leku do 4 mg/kg prowadziło początkowo do niewielkiej poprawy (zmniejszenie wysypki, poprawa mobilności, rozwoju i przyrost masy ciała). Pomimo zwiększenia dawki do 11 mg/kg występowały epizody wysypki, drażliwości i zwiększanie obwodu głowy oraz poważne, przewlekłe jednostronne zapalenie błony maziowej kolana minimalnie odpowiadające na leczenie.</p>
Wnioski	Opisano skomplikowany i ciężki przypadek pacjenta nie tylko z chorobą autozapalną (zespół CINCA/NOMID), ale również zaburzeniami autoimmunologicznymi, który nie odpowiadał na zastosowanie anakinry w wysokiej dawce.		
[210] Aróstegui i wsp. 2010			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2010). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 7 lat z niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrórno-stawowym (CINCA/NOMID). W wieku 4 miesięcy wystąpił przewlekły stan zapalny charakteryzujący się uogólnioną wysypką o charakterze pokrzywki, nawracającą gorączką, łagodnymi bólami głowy, nudnościami, wymiotami, obustronnym zapaleniem spojówek i powiększeniem węzłów chłonnych. W wieku 11 miesięcy wystąpiło zapalenie stawów kolan i łokci, prowadzące do artropatii i deformacji. Obserwowano też: opóźnienie wzrostu, dysmorficzne cechy twarzy (uwypuklenie czoła, siodełkowaty nos), nie wykazano zmian neurologicznych. U pacjenta wykazano również: leukocytozę (18, 000 – 20 000/mm³), trombocytozę (706 000 – 750 000/mm³) i reakcję ostrej fazy (ESR=45-60 mm/godz.), podniesiony poziom CRP.</p> <p>Terapia NSAIDs, metotreksatem i etanerceptem skutkowała tylko częściową odpowiedzią na leczenie.</p> <p>Pacjent dobrze zareagował na leczenie kortykosteroidami, jednak ich długotrwałe stosowanie prowadziło do wystąpienia działań niepożądanych limitujących terapię. Leczenie anakinrą rozpoczęto w wieku 4 lat. Wykazano mutację somatyczną w genie <i>CIAS1</i> (p.D303H).</p>	<p>Anakinra w dawce 1,7 mg/kg/dobę. Brak szczegółowych informacji na temat okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>Zastosowanie anakinry prowadziło do długotrwałej poprawy klinicznej stanu pacjenta i normalizacji parametrów laboratoryjnych.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Autorzy badania potwierdzają skuteczność leczenia anakinrą pacjenta pediatrycznego z zespołem CINCA/NOMID.</p>		
<p>[211] Rigante i wsp. 2015</p>			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Pacjent w wieku 18 lat z niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA/NOMID). U chorego wykazano mutację F573S w genie <i>CIAS1</i>, zmiany skórne, obustronne przykurcze przy zgięciu kolan oraz przewlekłą tarczę zastoinową z dystroficzną retinopatią. W wieku 4 lat rozpoczęto leczenie etanerceptem (w dawce 0,4 mg/kg dwa razy w tygodniu i niską dawką prednizonu - uzyskano częściową poprawę ale pacjent nie był w stanie chodzić).</p>	<p>Anakinra w dawce 1-1,5 mg/kg/dobę, kanakinumab. Okres leczenia i obserwacji dla anakinry – powyżej 5 lat.</p>	<p>Po rozpoczęciu przyjmowania anakinry w wieku 7 lat, zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie wszystkich objawów choroby. Po podniesieniu dawki do 1,5 mg/kg/dobę pacjent był w stanie chodzić samodzielnie. W wieku 12 lat pacjent rozpoczął leczenie kanakinumabem, które zostało wkrótce przerwane (głównie z powodu postępujących zaburzeń wzroku i zaburzeń chodu) i ponownie rozpoczęto podawanie anakinry w dawce 100 mg/dobę do ukończenia 17. roku życia. Pacjent ponownie został przestawiony na leczenie kanakinumabem w wyższej dawce, które było skuteczne.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Anakinra okazała się skuteczna w leczeniu pacjenta z poważnym zespołem CINCA/NOMID.</p>		

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 149. Badania kohortowe/opisowe o niższej wiarygodności (opisane jedynie w postaci abstraktów) dotyczące stosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*).

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)														
Badania kohortowe																	
[243] Bader-Meunier i wsp. 2011 (opisano na podstawie abstraktu)																	
<p>Badanie kohortowe, z grupą kontrolną, retrospektywne.</p> <p>Podtyp badania: IIIC.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji – 2011).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Porównanie dawkowania kanakinumabu w zachodniej vs japońskiej populacji pacjentów z CAPS.</p> <p>Metodyka badania: W badaniu wykorzystano dane pochodzące z badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63] (populacja zachodnia) oraz Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78] (populacja japońska).</p> <p>Populacja: charakterystyka pacjentów włączonych do powyższych badań została szczegółowo opisana w rozdziale 14.4.</p>	<p>Kanakinumab w dawce 150 mg (u chorych > 40 kg) lub 2 mg/kg (u pacjentów ≤ 40 kg) co 8 tygodni. Dostosowanie dawki leku było dozwolone u chorych, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie. Okres leczenia i obserwacji – mediana dla populacji zachodniej 414 dni (zakres: 29-687) oraz 337 (zakres: 59-373) dni w populacji japońskiej.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fenotyp</th> <th colspan="2">Pacjenci z populacji zachodniej</th> </tr> <tr> <th>Dorośli; N=136 średnia/mediana (mg)</th> <th>Dzieci; N=29 średnia/mediana (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MWS; N=103</td> <td>200/150</td> <td>5,5/4,0</td> </tr> <tr> <td>CINCA/NOMID; N=32</td> <td>299/150</td> <td>5,8/4,0</td> </tr> <tr> <td>FCAS; N=30</td> <td>189/150</td> <td>2,7/2,0</td> </tr> </tbody> </table>	Fenotyp	Pacjenci z populacji zachodniej		Dorośli; N=136 średnia/mediana (mg)	Dzieci; N=29 średnia/mediana (mg/kg)	MWS; N=103	200/150	5,5/4,0	CINCA/NOMID; N=32	299/150	5,8/4,0	FCAS; N=30	189/150	2,7/2,0
			Fenotyp		Pacjenci z populacji zachodniej												
Dorośli; N=136 średnia/mediana (mg)	Dzieci; N=29 średnia/mediana (mg/kg)																
MWS; N=103	200/150	5,5/4,0															
CINCA/NOMID; N=32	299/150	5,8/4,0															
FCAS; N=30	189/150	2,7/2,0															
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fenotyp</th> <th colspan="2">Pacjenci z populacji japońskiej</th> </tr> <tr> <th>Dorośli; N=8 średnia/mediana (mg)</th> <th>Dzieci; N=11 średnia/mediana (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MWS; N=7</td> <td>225/150</td> <td>6,0/6,0</td> </tr> <tr> <td>CINCA/NOMID; N=11</td> <td>300/225</td> <td>5,5/6,0</td> </tr> <tr> <td>FCAS; N=0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>W populacji zachodniej całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u 85/109 (75%) chorych wcześniej nieleczonych kanakinumabem, u 127/141 (90%) chorych; całkowita odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez cały okres badania. U 36,2% i 81,8% pacjentów pediatrycznych z populacji odpowiednio zachodniej i japońskiej konieczne było zwiększenie</p>	Fenotyp	Pacjenci z populacji japońskiej		Dorośli; N=8 średnia/mediana (mg)	Dzieci; N=11 średnia/mediana (mg/kg)	MWS; N=7	225/150	6,0/6,0	CINCA/NOMID; N=11	300/225	5,5/6,0	FCAS; N=0	-	-			
Fenotyp		Pacjenci z populacji japońskiej															
	Dorośli; N=8 średnia/mediana (mg)	Dzieci; N=11 średnia/mediana (mg/kg)															
MWS; N=7	225/150	6,0/6,0															
CINCA/NOMID; N=11	300/225	5,5/6,0															
FCAS; N=0	-	-															

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
			dawki/częstotliwości podań kanakinumabu. Wyższe dawki leku były konieczne w populacji japońskiej w porównaniu do zachodniej populacji do prawidłowej kontroli pacjentów z MWS i CINCA/NOMID.
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że dzieci i pacjenci z poważniejszym przebiegiem CAPS bez względu na pochodzenie wymagają dostosowania dawki kanakinumabu. Lek w wyższej, dostosowanej dawce jest skuteczny w obydwu analizowanych populacjach i charakteryzuje go korzystny profil bezpieczeństwa.		
Badania opisowe			
β-Confident Registry [212]-[226]			
<p>Badanie opisowe, prospektywne (seria przypadków), wielośrodkowe.</p> <p>Podtyp badania: IVA.</p> <p>Sponsor: <i>Novartis Pharmaceuticals</i>.</p> <p>Rok badania: (listopad 2009- grudzień 2015).</p> <p>Ośrodki wykonujące: ośrodki w Europie i Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności kanakinumabu stosowanego w populacji pacjentów z CAPS.</p> <p>Metodyka badania: informacje zbierane w ramach rejestru pod nazwą β-Confident Registry. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu obserwowany w praktyce klinicznej. Ocena wpływu kanakinumabu na wzrost i rozwój leczonych dzieci. Skuteczność terapii oceniano na podstawie oceny objawów choroby przeprowadzanej przez badacza (ang. <i>Physician Global Assessments</i>; PGA).</p> <p>Populacja: 288 pacjentów pediatrycznych i dorosłych z CAPS, leczonych kanakinumabem. (23 dzieci, 45 dorosłych). Chorzy z FCAS: N=16 (23%), MWS: N=43 (63%), CINCA/NOMID: N=9</p>	<p>Kanakinumab stosowany w ramach praktyki klinicznej. Okres leczenia i obserwacji – średnia±SD: 193±72 tygodnie.</p>	<p>Spośród 288* włączonych pacjentów, 21 chorych (7,3%) przerwało terapię kanakinumabem: po 5 chorych z powodu działań niepożądanych, niskiej skuteczności i wyboru pacjenta oraz 6 z nieznanymi powodami. Częstość występowania działań niepożądanych na 100 pacjentolat (IR-częstość występowania/100 pyr-pacjentolat) wyniosła 100,0. U pacjentów z FCAS raportowano najniższy wskaźnik IR/100 pyr (60,9) vs 107,2 u chorych z MWS i CINCA/NOMID (120,3). Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (IR/100 pyr=36,7) – wśród infekcji najczęściej raportowano: zapalenie nosogardzieli, katar i infekcje dolnych dróg moczowych. Wskaźnik IR/100 pyr dla zawrotów głowy (ang. <i>vertigo</i>) wynosił 3,7 (19 pacjentów). U 62 chorych raportowano 117 ciężkich działań niepożądanych (IR/100 pyr=15,0), wśród których najczęstsze były infekcje (IR/100 pyr=4,1). Jeden chory zmarł (w wieku 76 lat na nowotwór). W oparciu o PGA, u około połowy pacjentów nie raportowano objawów choroby, u większości</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	(13%).		pozostałych chorych raportowano łagodne do umiarkowanego nasilenie choroby. Kanakinumab był również efektywny w populacji pacjentów z brakiem mutacji w genie <i>C1AS1</i> [212], [213]. W 18. miesiącu leczenia poziom CRP i SAA był istotnie statystycznie niższy niż w momencie rozpoczęcia badania (3,0±1,5 i 10,0±7,1 mg/l vs 11,1±24,6 i 23,1±44,5 mg/l) [216].
Wnioski	Profil bezpieczeństwa i skuteczność stosowania kanakinumabu w okresie obserwacji do 5 lat były zgodne z tym obserwowanym w badaniach klinicznych.		
Badanie ENVOL [227], [228] Koné-Paut i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Badanie opisowe, retrospektywne (seria przypadków), wielośrodkowe.</p> <p>Podtyp badania: IVA.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (dane zbierane od 2007 do 2014 roku).</p> <p>Ośrodki wykonujące: ośrodki we Francji.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności leczenia i jakości życia pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem.</p> <p>Metodyka badania: informacje zbierane retrospektywnie z rejestrów choroby i na podstawie wywiadu z pacjentami z CAPS leczonymi kanakinumabem.</p> <p>Populacja: 68 pacjentów z CAPS (23 dzieci, 45 dorosłych). Chorzy z FCAS: N=16 (23%), MWS: N=43 (63%), CINCA/NOMID: N=9 (13%).</p>	<p>Kanakinumab. Brak szczegółów odnośnie dawkowania. Okres leczenia i obserwacji – mediana 5 lat.</p>	<p>Ponad 95% chorych kontynuowało rozpoczęte leczenie. Około połowa chorych nie wymagała modyfikacji dawki leku (31/68). Pacjenci wymagający dostosowania dawki (N=37) obejmowali głównie młodszych chorych i tych z ciężkim przebiegiem choroby. Podczas leczenia obserwowano istotną statystycznie (p<0,0001) poprawę w zakresie oceny aktywności choroby, zmian skórnych i większości symptomów CAPS. Mediana wyniku oceny jakości życia wynosiła 8 przed leczeniem i 2 po rozpoczęciu terapii kanakinumabem (p<0,0001). Obserwowano poprawę w zakresie wykonywania codziennych czynności, nastroju i życia społecznego. Pacjenci raportowali: zmniejszenie liczby nieobecności w szkole (79% vs 36%) i zmniejszenie liczby nieobecności z powodu choroby (48% vs 6%) wskutek rozpoczęcia terapii. Obserwowany efekt poprawy jakości życia był słabszy u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, głównie ze względu na późne wdrożenie leczenia. Opiekunowie chorych przeznaczali średnio 7 godzin/tydzień na opiekę nad chorymi z CAPS, po rozpoczęciu leczenia liczba ta spadła do 4 godzin.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Badanie o akronimie ENVOL potwierdziło wyniki uzyskane w badaniach III fazy z zastosowaniem kanakinumabu. Kontynuacja terapii kanakinumabem przez ponad 95% pacjentów wyraźnie wskazuje na korzyści płynące z zastosowanego leczenia, przejawiające się m. in. poprawą życia chorych.		
[229] Brogan i wsp. 2015, [230] Uziel i wsp. 2015, [231], [232] Kalabus i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
<p>Badanie opisowe, prospektywne (seria przypadków).</p> <p>Podtyp badania: IVA.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Rok badania: (rok publikacji - 2015).</p> <p>Ośrodki wykonujące: brak danych.</p> <p>Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności, profilu bezpieczeństwa i tworzenia przeciwciał po szczepieniach, w trakcie leczenia kanakinumabem.</p> <p>Metodyka badania: u pacjentów pediatrycznych z CAPS wcześniej nieleczonych kanakinumabem w wieku 28 dni do 4 lat, oceniano odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź definiowana jako odpowiedź kliniczna i prawidłowy poziom CRP) oraz nawrót choroby. Oceniano też profil bezpieczeństwa terapii oraz miano przeciwciał w 28 oraz 57 dni po szczepieniu (m. in. na grypę, wirusowe zapalenie wątroby typu B, błonicę/tężec/krtusiec).</p> <p>Populacja: 17 pacjentów z CAPS (6 chorych poniżej 24. miesiąca życia). Chorzy z FCAS: N=1, MWS: N=12, CINCA/NOMID: N=4.</p>	<p>Kanakinumab w dawce 2-12 mg/kg co 4-8 tygodni. Okres leczenia i obserwacji – 56 tygodni.</p>	<p>U wszystkich 17 pacjentów osiągnięto odpowiedź kliniczną, u 16 całkowitą odpowiedź na leczenie. Siedmiu chorych wymagało dostosowania dawki leku. Spośród 16 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, nawrót nastąpił u 4 chorych (u tych pacjentów obserwowano następnie znów uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie – u 2 chorych nie było konieczne zwiększenie dawki). Żaden nawrót nie wystąpił po szczepieniu, obserwowano prawidłowy przyrost miana przeciwciał po wszystkich analizowanych szczepieniach. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były infekcje. U 4 pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane, żaden chory nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych. Profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku <24 miesięcy nie różnił się od tego obserwowanego u starszych pacjentów.</p>
Wnioski	Kanakinumab okazał się skuteczny w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 44. dnia po urodzeniu. Stosowany lek nie wpływał na produkcję przeciwciał po szczepieniach stosowanych standardowo w analizowanej grupie wiekowej. Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny i zbliżony do tego obserwowanego w populacji starszych chorych.		
[233] Salugina i wsp. 2014 (opisano na podstawie abstraktu)			

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2014). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena stosowania kanakinumabu w populacji pediatrycznej w Rosji.</p> <p>Metodyka badania: u pacjentów pediatrycznych z CAPS oceniano odpowiedź na leczenie i profil bezpieczeństwa kanakinumabu.</p> <p>Populacja: 4 pacjentów z CAPS (3 dziewczynki w wieku: 3,5; 5,5 i 8 lat oraz chłopiec w wieku 17 lat); chorzy z MWS (N=2), chorzy z CINCA/NOMID (N=2). Chorzy z MWS charakteryzowali się mutacją w genie <i>CIAS1</i>, u chorych z CINCA/NOMID nie wykazano mutacji w tym genie. Jedna pacjentka z MWS leczona była glukokortykoidami w dawce 0,1 mg/kg, inni pacjenci przyjmowali NSAIDs.</p>	<p>Kanakinumab w dawce 4 mg/kg u chorych o masie ciała <15 kg lub 2 mg/kg u chorych o masie ciała >15 kg co 8 tygodni. Okres leczenia i obserwacji –24-32 tygodni.</p>	<p>U wszystkich pacjentów wykazano znaczącą kliniczną poprawę (w tym poprawę samopoczucia, zmniejszenie nasilenia gorączki i wysypki) oraz spadek reaktantów ostrej fazy. U pacjentów nie raportowano działań niepożądanych podczas terapii kanakinumabem.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki badania potwierdzają wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa kanakinumabu w terapii pediatrycznych pacjentów z CAPS.</p>		
<p>[234] Kostik i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)</p>			
<p>Badanie opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.</p>	<p>Cel badania: Ocena nasilenia choroby CAPS u pacjentów z mutacją lub bez mutacji w genie <i>CIAS1</i>.</p> <p>Metodyka badania: analiza genetyczna mająca na celu wykazanie mutacji w genie <i>CIAS1</i>, ocena nasilenia objawów choroby CAPS, poziomu reaktantów ostrej fazy (ESR, SAA i CRP) oraz parametrów hematologicznych.</p>	<p>Kanakinumab, brak danych dotyczących dawkowania, okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>U pacjentów z mutacją w genie <i>CIAS1</i> raportowano 2-krotnie wyższy poziom białych krwinek. Nie wykazano różnic w odpowiedzi na leczenie kanakinumabem u pacjentów z mutacją i bez mutacji w genie <i>CIAS1</i>. Chorzy, u których potwierdzono mutację w genie <i>CIAS1</i> wymagali wyższych dawek kanakinumabu oraz krótszych odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami leku.</p>

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	Populacja: 9 pacjentów z CAPS ; chorzy z MWS (N=3), chorzy z CINCA/NOMID (N=6). U 4 chorych zidentyfikowano mutację w genie <i>CIAS1</i> (3 chorych z CINCA/NOMID i 1 z MWS), u pozostałych 5 brak mutacji (3 chorych z CINCA/NOMID i 2 z MWS).		
Wnioski	Pacjenci z mutacją w genie <i>CIAS1</i> charakteryzowali się większą aktywnością choroby i wymagali intensywniejszego leczenia kanakinumabem.		
[235], [236] Saperia i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
Badanie opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2015). Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Cel badania: Ocena stosowania kanakinumabu w populacji pacjentów z CAPS. Metodyka badania: u pacjentów z CAPS oceniano odpowiedź na leczenie kanakinumabem. Populacja: 10 pacjentów z CAPS; chorzy z MWS i potwierdzoną mutacją R260W w genie <i>CIAS1</i> (N=9), chorzy z niezdefiniowanym fenotypem CAPS (N=1).	Kanakinumab w dawce 150 mg co 8 tygodni. Okres leczenia i obserwacji – pacjenci otrzymali od 1. do 7 iniekcji leku.	U wszystkich 10 pacjentów zanotowano remisję w okresie tygodnia od podania leku, która utrzymywała się podczas dalszej terapii. Siedmiu pacjentów z poziomem SAA powyżej 16 000 ng/ml (norma: 1000-5000 ng/ml) na początku badania, osiągnęło prawidłowy jego poziom w okresie tygodnia od pierwszego podania kanakinumabu.
Wnioski	Leczenie kanakinumabem pacjentów z zespołem MWS prowadziło do całkowitej remisji objawów CAPS w okresie tygodnia od podania leku, obserwowany efekt utrzymywał się w trakcie dalszej terapii.		
[237] Kuemmerle-Deschner i wsp. 2009 (opisano na podstawie abstraktu)			
Badanie opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2009).	Cel badania: Ocena jakości życia chorych z CAPS leczonych kanakinumabem. Metodyka badania: ocena jakości życia chorych - dorośli pacjenci dokonywali oceny przy zastosowaniu kwestionariusza FACIT, SF-36 i HAQ-DI	Kanakinumab w dawce 150 mg lub 2 mg/kg (≤ 16 lat), z możliwością dostosowania dawki. Okres leczenia i obserwacji – 5 tygodni.	Początkowa, średnia ocena jakości życia pacjentów wynosiła: kwestionariusz FACIT (31,22), wskaźnik zdrowia fizycznego i mentalnego kwestionariusza SF-36 odpowiednio: (43,02 i 37,98); HAQ-DI=0,42 (możliwy zakres: 0-3) – powyższe wartości były istotnie statystycznie niższe niż w populacji zdrowych osób. Poprawę powyższych wskaźników raportowano już w 1. dniu po

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Ośrodki wykonujące: brak danych. Opublikowane: tak.	Populacja: pacjenci z CAPS i mutacją w genie <i>CIAS1</i> , N=18.		podaniu leku, efekt utrzymywał się przez 5 tygodni badania (FACIT=45,6; wskaźnik zdrowia fizycznego i mentalnego kwestionariusza SF-36 odpowiednio: 54,84 i 49,52).
Wnioski	Zastosowanie kanakinumabu prowadzi do poprawy jakości życia pacjentów z CAPS do wartości charakterystycznych dla zdrowych osób.		
[239] Anton i wsp. 2015 (opisano na podstawie abstraktu)			
Badanie opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji - 2015). Ośrodki wykonujące: Hiszpania. Opublikowane: tak.	Cel badania: Ocena leczenia kanakinumabem pacjentów z CAPS w Hiszpanii. Metodyka badania: laboratoryjne i kliniczne dane zbierane od pacjentów w trakcie leczenia kanakinumabem. Populacja: pacjenci z CAPS i mutacją w genie <i>CIAS1</i> , N=8. Pacjenci niespokrewnieni, pięciu wcześniej leczonych anakinrą.	Kanakinumab w dawce początkowej 150 mg lub 2 mg/kg (pacjenci pediatryczni). Okres leczenia i obserwacji – brak danych.	Obserwowano szybką odpowiedź kliniczną już po pierwszym podaniu kanakinumabu u wszystkich pacjentów. U 4 chorych wymagana była modyfikacja dawki leku. Nie obserwowano wpływu terapii na artropatię przerostową i głuchotę nerwowo-czuciową. U niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano wystąpienie komplikacji związanych z zakażeniami, ogólnie terapia była dobrze tolerowana, nie występowały reakcje w miejscu podania.
Wnioski	Wykazano skuteczność kanakinumabu w remisji objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych w przebiegu CAPS, jednak nie w poprawie uszkodzeń narządowych spowodowanych chorobą.		
[240] Moreira Navarrete i wsp. 2014, [241], [242] 2013 (opisano na podstawie abstraktu)			
Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA. Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2014 i 2013). Ośrodki wykonujące: brak danych.	Cel badania: Ocena stosowania kanakinumabu w populacji pacjentów z CAPS w ramach praktyki klinicznej. Metodyka badania: u pacjentów z CAPS oceniano odpowiedź na leczenie kanakinumabem. Populacja: 10 pacjentów z CAPS i mutacją w genie	Kanakinumab w dawce 150 mg co 8 tygodni. Okres leczenia i obserwacji – nie podano.	Obserwowano szybką odpowiedź na zastosowane leczenie zarówno w zakresie poprawy parametrów klinicznych jak i laboratoryjnych. Średni±SD spadek poziomu CRP wyniósł 83,2±64,1 mg/l (p=0,04), poziomu ESR wyniósł 40,8±24,9 mm/godz. (p=0,02). Średni wzrost poziomu hemoglobiny wyniósł 2,5±2,62 punkta (p=0,1), a średni spadek liczby płytek krwi wyniósł 161 250±158 838 (p=0,135). Nie obserwowano występowania działań niepożądanych podczas leczenia.

Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Opublikowane: tak.	<p><i>CIAS1</i>; chorzy z MWS (N=9), chorzy z nakładającym się fenotypem MWS/FCAS (N=1). Siedmiu pacjentów należało do tej samej rodziny. U 5 pacjentów zastosowano leczenie kanakinumabem: pacjent 1: mężczyzna w wieku 50 lat z mutacją D303N oraz zapaleniem stawów, wysypką pokrzywkową, utratą słuchu, gorączką, zapaleniem spojówek i zapaleniem opon mózgowych; pacjent 2: mężczyzna w wieku 35 lat z mutacją D303N oraz zapaleniem stawów, wysypką pokrzywkową, utratą słuchu, gorączką i zapaleniem spojówek; pacjent 3: mężczyzna w wieku 30 lat z mutacją D303N oraz wysypką pokrzywkową, utratą słuchu, gorączką, zapaleniem spojówek i amyloidozą; pacjent 4: mężczyzna w wieku 48 lat z mutacją p.Thr-348-Met oraz zapaleniem stawów, wysypką pokrzywkową, utratą słuchu, gorączką i zapaleniem spojówek; pacjent 5: mężczyzna w wieku 53 lat z mutacją pR260W oraz zapaleniem stawów, wysypką pokrzywkową, utratą słuchu, gorączką i zapaleniem spojówek.</p>		
Wnioski	Zastosowanie kanakinumabu w ramach praktyki klinicznej prowadzi do dobrej kontroli choroby u pacjentów z CAPS.		
[238] Sobolewska i wsp. 2016**			
Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków). Podtyp badania: IVA.	Cel badania: Ocena objawów klinicznych (w tym objawów oftalmologicznych) u pacjentów z CAPS z jednej rodziny z mutacją A439V w genie <i>CIAS1</i> .	Kanakinumab w dawce 150 mg wobec pacjentów ≥ 40 kg masy ciała lub 2 mg/kg wobec	Podczas 26 miesięcy leczenia kanakinumabem (średnia) u wszystkich pacjentów ustąpiło zapalenie błony naczyniowej oka, umiarkowane zapalenie spojówek obserwowane było tylko u

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Typ badania	Populacja	Interwencja, okres leczenia i obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Sponsor: brak danych. Rok badania: (rok publikacji – 2016). Ośrodki wykonujące: ośrodki kliniczne w Niemczech. Opublikowane: tak.</p>	<p>Metodyka badania: u pacjentów z CAPS oceniano objawy kliniczne choroby oraz poszukiwano mutacji A439V w genie <i>CIAS1</i>.</p> <p>Populacja: 39 pacjentów z objawami CAPS, u 15 chorych rozpoznano mutację A439V w genie <i>CIAS1</i>, 13 pacjentów ze zmutowanym genem <i>CIAS1</i> poddano terapii kanakinumabem. U wszystkich leczonych kanakinumabem pacjentów występowało zapalenie spojówek (100%), natomiast zapalenie przedniej błony naczyniowej oka raportowano u 9 pacjentów (69%) – nie podano bardziej szczegółowych informacji na temat charakterystyki początkowej pacjentów leczonych kanakinumabem.</p>	<p>pacjentów < 40 kg masy ciała. Okres leczenia i obserwacji – średnia 26 miesięcy (zakres: 24-36 miesięcy).</p>	<p>jednego pacjenta.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Długotrwała terapia kanakinumabem była skuteczna i znacząco redukowała ryzyko wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka i spojówek u pacjentów z CAPS.</p>		

*profil bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie najnowszych danych pochodzących od 288 chorych włączonych do badania.

** badanie opisane w części dotyczącej badań o niskiej wiarygodności ze względu na ocenę jedynie objawów oftalmologicznych u chorych z CAPS leczonych kanakinumabem.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 opracowania (badania) wtórne dotyczących m.in. zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny. Odnaleziono:

- 1. meta-analizę (opisaną w postaci abstraktu) [257],
- 1. przegląd systematyczny opisany w publikacji pełnotekstowej i abstrakcie [258], [259].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 150. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Meta-analiza				
Leinonen 2013 [257] (opisano na podstawie abstraktu)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena aktywności choroby CAPS przed i po długotrwałym leczeniu anakinrą.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z CAPS.</p> <p><u>Interwencje:</u> anakinra.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> 5 głównych baz danych (nie podano jakich).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> opublikowane badania prospektywne, dotyczące co najmniej 6-miesięcznego okresu leczenia i uwzględniające określone punkty końcowe (występowanie wysypki, bólu głowy, bólu</p>	<p>Trzy badania spełniły kryteria włączenia do głównej meta-analzy, 3 dodatkowe do analizy wrażliwości. Włączone badania obejmowały populację pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wszystkich 3 zespołach należących do CAPS. Wszystkie 4 objawy choroby występowały u większości pacjentów przed rozpoczęciem badań (najczęstsza była wysypka – [95%CI: 83,5%; 97,5%]; najrzadziej raportowano</p>	<p>W abstrakcie nie podano referencji dla odnalezionych badań, w związku z tym nie było możliwe zweryfikowanie czy zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu.</p>

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>stawów i gorączki) oraz ocenę poziomu markerów zapalnych (białko C-reaktywne, surowicy amyloid A). Wynik meta-analizy oszacowano na podstawie średniej ważonej wyników poszczególnych badań. Wyniki głównej meta-analizy zostały poparte wynikami analizy wrażliwości, po włączeniu badań retrospektywnych oraz oceniających efekty krótkotrwałego stosowania anakinry w analizowanym wskazaniu. Dane pochodzące od 5 nieleczonych pacjentów stanowiły kontrolę.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania anakinry w terapii CAPS:</u> 14 badań klinicznych i 79 opisów przypadków (w abstrakcie nie podano referencji dla odnalezionych badań).</p>	<p>gorączkę [95%CI: 46,6%; 71,8%]), dodatkowo prawie wszyscy pacjenci charakteryzowali się podwyższonym poziomem surowiczego amyloidu A [95%CI: 85,0%; 98,9%] i białka C-reaktywnego (CRP) [95%CI: 91,5%; 100,0%]. Podczas ostatniej wizyty chorych (11-60 miesięcy) szacowany odsetek chorych z występowaniem poszczególnych objawów choroby wynosił <20%. Średnia wartość poziomu surowiczego amyloidu A zmniejszyła się z początkowego poziomu 41,0 mg/l do 6,9 mg/l, a średnia wartość CRP z 28,8 mg/l do 6,4 mg/l. U nieleczonych 5 pacjentów z zespołem CINCA/NOMID w momencie ostatniej wizyty (mediana 52 miesiące) utrzymywały się wszystkie objawy choroby za wyjątkiem gorączki. Analiza wrażliwości potwierdziła uzyskane rezultaty.</p>	
Przegląd systematyczny				
<p>Haar 2013 [258], 2011 [259]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena terapii stosowanych w chorobach autozapalnych, w tym CAPS. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobami autozapalnymi, w</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed, Embase i Cochrane databases</i>, ang. <i>Eurofever Registry</i> do lutego 2012 roku oraz listy referencyjne odnalezionych publikacji, poszukiwano badań dotyczących terapii</p>	<p>Dane umieszczone w ang. <i>Eurofever Registry</i> pochodzą z 77 ośrodków klinicznych z 33 krajów i dotyczą pacjentów z chorobami autozapalnymi. Do niniejszego opracowania włączono dane dla subpopulacji chorych obejmującej 94 pacjentów z CAPS włączonych do ang. <i>Eurofever</i></p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, dotyczące zastosowania anakinry w analizowanym wskazaniu.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>tym CAPS. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w chorobach autozapalnych, w tym anakinra.</p>	<p>chorób autozapalnych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące terapii chorób autozapalnych. Włączono referencje opublikowane w języku angielskim. Do opracowania włączono tylko publikacje o najwyższym poziomie wiarygodności dotyczące poszczególnych form leczenia analizowanych chorób i obejmowały one badania prospektywne lub badania obejmujące co najmniej 5 pacjentów.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania anakinry w terapii CAPS:</u> Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [5]; Hoffman i wsp. 2004 [28], Goldbach-Mansky i wsp. 2006 [1], Ross i wsp. 2008 [29], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27], Leslie i wsp. 2006 [33], Lepore i wsp. 2010 [30], Neven i wsp. 2010 [26], Sibley i wsp. 2012 [15], dotyczące <u>zastosowania kanakinumabu w terapii CAPS:</u> Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [5], Lachmann i w sp. 2009 [41], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50],</p>	<p><i>Registry</i> oraz 142 chorych z CAPS analizowanych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu medycznych baz danych. Spośród 94 chorych analizowanych w ramach ang. <i>Eurofever Registry</i>, 86 pacjentów było leczonych co najmniej jednym blokerem IL-1. Anakinrę stosowało 61 chorych z których całkowitą odpowiedź wykazano u 39 (64%) chorych, a częściową odpowiedź u 21 (34%) pacjentów. Dane pochodzące z ang. <i>Eurofever Registry</i> wskazują na dobry profil bezpieczeństwa terapii: spośród 127 pacjentów stosujących anakinrę u 8 chorych wystąpiły działania niepożądane [lokalne reakcje skórne (N=3), reakcje rzekomoanafilaktyczne (N=2), infekcje (N=1), ból głowy (N=1), ból nóg (N=1), zaparcia (N=1)]. Dane pochodzące z przeglądu literatury obejmujące 107 chorych leczonych anakinrą uwzględnionych w badaniach kohortowych wykazały całkowitą remisję objawów u 84 (79%) chorych oraz u niektórych młodych pacjentów poprawę słuchu. Autorzy wskazują na występującą u niektórych pacjentów konieczność dostosowania dawki leku do osiągnięcia całkowitej remisji oraz brak całkowitej kontroli objawów związanych z ośrodkowym układem nerwowym jak i poprawy w zakresie dysplazji kości.</p>	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [64].	Kanakinumab powodował całkowitą remisję objawów u 39 chorych (75%) i częściową remisję u 13 (25%) chorych. Zastosowanie NSAIDs i kortykosteroidów skutkowało doraźne, u większości pacjentów nie powodując całkowitego ustąpienia objawów. W badaniu kohortowym 85 (78%) ze 109 chorych leczonych kanakinumabem doświadczyło całkowitej odpowiedzi a 23 chorych częściowej. Do działań niepożądanych towarzyszących terapii kanakinumabem i raportowanych w bazie ang. <i>Eurofever Registry</i> należały: lokalne reakcje skórne (N=1), zapalenie uchyłków (N=1), owrzodzenie jamy ustnej (N=2), poważne infekcje (N=1) oraz podniesienie temperatury ciała (1).	

14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 151. Ocena w skali *Jadad* dla badania Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49].

Pytanie	Badanie Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	Tak, badanie randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie podwójnie maskowane.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak podania opisu metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak podania opisu metody maskowania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Poniżej przedstawiono ocenę w skali NOS dla badań obserwacyjnych/kohortowych z grupą kontrolną (nie uwzględniono badań opisanych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych z uwagi na brak wystarczających informacji na temat metodologii badań).

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 152. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).

Pytanie			Punkt (*)				
			[1]	[5]	[6]	[7]	[28]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					*
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy itp.					
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	*	*	*	*	
		Wybrana z odmiennej populacji					*
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)					
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*	*	*	*	*
		Raportowanie przez samego chorego					
		Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*
	Nie						
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik): rodzaj leczenia [1], brak schorzenia (zdrowi ochotnicy) [28]	leczenie kanakinumabem	leczenie kanakinumabem	leczenie kanakinumabem	leczenie kanakinumabem	brak schorzenia (zdrowi ochotnicy)

Pytanie			Punkt (*)				
			[1]	[5]	[6]	[7]	[28]
Wymiki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu					
		Tak	*			*	*
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Nie		brak danych	brak danych		
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*	*	*	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”					
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych					
		Brak informacji					

*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Kineret® (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań

14.10. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 153. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
MedDRA, ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> - słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych	Słownik terminów medycznych, stosowany w celu klasyfikacji informacji dotyczących działań niepożądanych. Pozwala na odpowiednie kodowanie działań niepożądanych i przypisanie ich do odpowiedniej kategorii. Słownik MedDRA jest międzynarodowym standardowym słownikiem terminów stosowanych podczas zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie rejestracji leków
Kwestionariusz oceny stanu zdrowia/sprawności pacjenta (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>) HAQ	Kwestionariusz HAQ ocenia wydolność fizyczną pacjenta, zaburzenia czynnościowe oraz jakość życia chorego poprzez 20 pytań dotyczących trudności w wykonywaniu ośmiu podstawowych czynności życia codziennego (ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie, czynności ruchowe). Odpowiedź mieści się w zakresie 0-3 gdzie 0 oznacza wykonanie czynności bez problemu, 3 – niezdolność do wykonania czynności. Referencja: Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR: Measurement of patient outcome in arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1980, 23:137-145.
Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>) CHAQ	Wersja wcześniej opisywanego kwestionariusza HAQ przeznaczona dla dzieci. Zawiera dwa wskaźniki: dyskomfortu i niepełnosprawności. Wskaźnik niepełnosprawności składa się z 30 pytań zgrupowanych w 8 domen, w których przynajmniej jedno pytanie odnosi się wyłącznie do dzieci. Niepełnosprawność oceniana jest w dziedzinach: ubieranie, chodzenie, jedzenie, higiena, aktywność, chwytanie, zasięg i łapanie. Na każde pytanie są cztery warianty odpowiedzi punktowane od 0 do 3, wartościowane jak podano wcześniej. Wskaźnik jest wyliczany jako średnia z 8 najwyższych ocen z każdej kategorii. Dyskomfort ocenia się na podstawie nasilenia bólu, mierzonego na 100-milimetrowej skali VAS. Kwestionariusz może być zastosowany u dzieci w każdym wieku. W przypadku dzieci poniżej 8. roku życia kwestionariusz powinien wypełnić opiekun. Dostępna jest polska wersja językowa kwestionariusza. Referencja: Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1994;37:1761-9.
Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja III (ang. <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition</i>) WPPSI-III	Wersja Skali Inteligencji Davida Wechslera dla dzieci przedszkolnych. Można ją stosować u dzieci w wieku 2 lata i 6 miesięcy – 7 lat i 3 miesiące. Skalę opracowano w roku 2002. W tej skali wzór na IQ - wedle nowej formuły, uwzględniającej konieczność odnoszenia wyniku testu uzyskiwanego przez jakąś osobę badaną do średniego wyniku testu jaki uzyskała reprezentatywna grupa odniesienia (ang. <i>reference group</i>) składająca się z osób w wieku takim samym (albo zbliżonym) jak wiek osoby badanej, którą to grupę można potraktować jako jednorodną z uwagi na wiek - zaproponowany przez D. Wechslera przyjął postać: $IQ = 15x \text{ (wynik surowy} - \text{średnia w grupie wiekowej/odchylenie standardowe w grupie wiekowej)} + 100$ Z uwagi na sposób obliczania IQ w skalach opracowanych przez Wechslera (odwołanie się do jednostek odchylenia standardowego, o które wynik pojedynczej osoby odbiega od średniej) określa się go mianem: „dewiacyjnego ilorazu inteligencji” (ang. <i>deviation IQ</i>). Referencja: Brzeziński JM. Czy (i jakie) potrzebne są testy inteligencji? Seminarium PAU, 2015.
Skala Inteligencji Wechslera dla Dzieci – wersja IV (ang. <i>Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition</i>) WISC-IV	Nowsza wersja skali Wechslera dla dzieci starszych (w wieku 6 – 16 lat). Skala została opracowana w 2003 roku.
Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych – wersja III (ang. <i>Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition</i>) WAIS-III	Skala Inteligencji Wechslera opracowana w 1997 roku dla osób dorosłych (16-89 lat).
Skala Vineland do Zachowań Adaptacyjnych – wersja z wywiadem (ang. <i>Vineland Adaptive Behavior Scales - Interview Edition</i>) VABS-IE	Skala do oceny wieku umysłowego dziecka. Przy jej pomocy ocenia się zdolności adaptacyjne w dziedzinie komunikacji, umiejętności życia codziennego (samopomoc), socjalizacji i zdolności motorycznych. Referencja: Klin A, Volkmar FR, Yale Child Study Center. <i>Asperger's Syndrome Guidelines for Treatment and Intervention</i> . Published by the Learning Disabilities Association of America, June 1995.
Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych opracowane przez National Cancer Institute – wersja 4.0 (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0</i>) NCI CTCAE	Kryteria NCI CTCAE dotyczą zwykle działań niepożądanych w badaniach klinicznych. W skali od 1 do 5 opisuje się stopień nasilenia działań niepożądanych. Stopień pierwszy odpowiada najłagodniejszemu i najmniej odczuwalnym dla chorego zmianom; stopień drugi obejmuje zmiany o umiarkowanym natężeniu; stopień trzeci dotyczy ciężkich zdarzeń niepożądanych; czwarty obejmuje zdarzenia zagrażające życiu lub zagrażające upośledzeniu; piąty stopień związany jest ze zgonem pacjenta, wywołanym zdarzeniami niepożadanymi. Referencja: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). U.S.Department Of Health And Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
Wskaźnik Aktywności Choroby	Skala ocenia aktywną chorobę MWS w zakresie 10 domen (9 domen odzwierciedla objawy ze strony

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
(ang. <i>Disease Activity Score</i>) DAS	poszczególnych narządów jak: gorączka, ból głowy, objawy ze strony oczu, osłabienie słuchu, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, objawy ze strony nerek, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, wysypka; 10. domena odzwierciedla całkowitą ocenę objawów dokonywaną przez pacjenta). Skala DAS służąca ocenie nasilenia objawów MWS przyznaje 0, 1 lub 2 punkty każdej z domen: 2 punkty dla poważnego nasilenia objawów, 1 punkt oznacza łagodne objawy, 0 punktów brak objawów. (maksymalny wynik 20 punktów). Całkowity wynik poniżej 10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów, powyżej 10 punktów poważne nasilenie objawów. Referencja: Kummerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reese F, Kotter I, Lohse P, Girschick H, et al. Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. <i>Arthritis Rheum</i> 2010;62:3783–91.
Skala Likerta (ang. <i>Likert Scale</i>)	Pięciostopniowa skala używana w metodologii badań społecznych, którą wykorzystuje się w kwestionariuszach ankiet i wywiadach kwestionariuszowych, dzięki której uzyskać można odpowiedź dotyczącą stopnia akceptacji zjawiska, poglądu. Skala ta składa się z szeregu punktów odpowiedzi ułożonych w porządku od stopnia całkowitej akceptacji, do całkowitego odrzucenia. Badany ma za zadanie określić, w jakim stopniu zgadza się z danym twierdzeniem. Referencja: Likert R. A Technique for the Measurement of Attitudes. <i>Arch Psych</i> 1932; 140:55.
Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) DLQI	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia jest narzędziem opracowanym w celu badania jakości życia w chorobach dermatologicznych. Referencja: Szepietowski J, Salomon J, Finlay Y, Klepacki A, Chodynicka B, Marionneau N i wsp. Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia — <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI): polska wersja językowa</i> . <i>Dermatol Klin</i> 2004; 6:63–70.
Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>36-item Short Form Health Survey</i>) SF-36	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia/ jakości życia. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszą jakość życia; 100 najlepszą. Referencja: Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. <i>Kardiol Pol</i> 2009; 67:1166-1169.
Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka – wersja 50 pytań dla rodziców (ang. <i>50-item Version of the Child Health Questionnaire – Parent Form</i>) CHQPF50	Ocena jakości życia pacjentów pediatrycznych, w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez ich rodziców. Kwestionariusz obejmuje 50 pytań. Może być stosowany u dzieci od 5 do 18 roku życia. Referencja: HealthActCHQ Inc. CHQ: Child Health Questionnaire, 2013.
Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka – wersja 28 pytań dla rodziców (ang. <i>Child Health Questionnaire, Parent Form 28</i>) CHQ-PF28	Ocena jakości życia pacjentów pediatrycznych, w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez ich rodziców. Kwestionariusz obejmuje 28 pytań. Może być stosowany u dzieci od 5 do 17 roku życia. Referencja: Landgraf JM, Maunsell E, Speechley KN i wsp. Canadian-French, German and UK versions of the Child Health Questionnaire: methodology and preliminary item scaling results. <i>Qual Life Res</i> 1998, 7:433-445.
Kwestionariusz FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)	Kwestionariusz FACIT-F ocenia ogólny stan zdrowia ze szczególnym uwzględnieniem uczucia zmęczenia. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 52, wyższy wynik oznacza mniejsze uczucie zmęczenia. Referencja: Cella D, Yount S, Sorensen M I wsp: Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol</i> 2005, 32:811-819. Cella D, Lai JS, Chang CH I wsp: Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. <i>Cancer</i> 2002, 94:528-538.
Kwestionariusz oceny szumów usznych	52-punktowy kwestionariusz dla osób dorosłych, oceniający nasilenie i efekty szumów usznych u pacjentów z przewlekłymi szumami. Zawiera 5 domen oceniających: dolegliwości emocjonalne (24 punkty), dolegliwości poznawcze (16 punktów), natarczywość szumów (16 punktów), trudności w percepcji słuchowej (14 punktów), zaburzenia snu (8 punktów) i dolegliwości somatyczne (6 punktów). Maksymalny wynik oceny 5 domen wynosi 84 punkty. Referencja: Goebel G, Hiller W. The tinnitus questionnaire: a standard instrument for grading the degree of tinnitus: results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire. <i>HNO</i> 1994;42:166–72. In German.

14.11. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 154. Ocena jakości danych z prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) w porównaniu do kanakinumabu [1]-[4].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 [1]-[4]	
Rodzaj badania: prospektywne, otwarte, kohortowe z grupą kontrolną	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie kohortowe, otwarte, przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=16 – 10 pacjentów było analizowanych w ramach obydwu grup podczas ich leczenia anakinrą, a następnie kanakinumabem).	

Tabela 155. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) [5].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [5]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków) przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=13 pacjentów). Do badania włączono pacjentów z jednej rodziny z tą samą mutacją. Nie oceniano profilu bezpieczeństwa terapii.	

Tabela 156. Ocena jakości danych z prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*) w porównaniu do kanakinumabu [6].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013 (2) [6]	
Rodzaj badania: prospektywne, otwarte, kohortowe z grupą kontrolną	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie kohortowe, otwarte, nie podano liczebności pacjentów leczonych anakinrą i kanakinumabem, schematu dawkowania i okresu leczenia/obserwacji . Oceniano wyłącznie zaburzenia słuchu, nie podano wyników dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych leków.	

Tabela 157. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania obserwacyjnego z historyczną grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w porównaniu do kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [7]-[11].

Badanie Caorsi i wsp. 2013 [7]-[11]	
Rodzaj badania: retrospektywne badanie obserwacyjne (kliniczno-kontrolne) z historyczną grupą kontrolną	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie obserwacyjne (kliniczno kontrolne), retrospektywne z historyczną grupą kontrolną , otwarte, przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=13). Nie podano wieku pacjentów włączonych do badania, oceniano niewielką liczbę punktów końcowych.	

Tabela 158. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [12]-[14].

Badanie Goldbach-Mansky 2006 [12]-[14]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=18).	

Tabela 159. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) [15]-[25].

Badanie Sibley i wsp. 2012 [15], [25], Olivecrona 2013 [24]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N= 26 [15], N=43 [24]). W badaniu nie podano tabelarycznego zestawienia wyników dla ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej.	

Tabela 160. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego długoterminowego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA*) [26].

Badanie Neven i wsp. 2010 [26]	
--------------------------------	--

Rodzaj badania: retrospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, przeprowadzone na mało licznej grupie osób (N=10). W badaniu nie podano tabelarycznego zestawienia wyników dla ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej.	

Tabela 161. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS) [27].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [27]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej, badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na mało licznej grupie osób (N=12).	

Tabela 162. Ocena jakości danych z prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS) [28].

Badanie Hoffman i wsp. 2004 [28]	
Rodzaj badania: prospektywne, kohortowe, otwarte, z grupą kontrolną	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie kohortowe, otwarte, przeprowadzone na bardzo mało licznej grupie osób (pacjenci z FCAS: N=4). Grupa kontrolna obejmowała zdrowych ochotników. Chorzy pochodzili z jednej rodziny i charakteryzowali się tą samą mutacją w genie <i>CIAS1</i> . Nie badano pacjentów pediatrycznych. W badaniu nie podano wartości liczbowych dla części ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej.	

Tabela 163. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS) [29].

Badanie Ross i wsp. 2008 [29]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), brak grupy kontrolnej, przeprowadzone na mało licznej grupie osób (N=8). Chorzy pochodzili z jednej rodziny i charakteryzowali się tą samą mutacją w genie <i>CIAS1</i> . W badaniu nie podano wartości liczbowych dla części ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej.	

Tabela 164. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) [30].

Badanie Lepore i wsp. 2010 [30]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio licznej grupie osób (N=20). W badaniu nie podano wartości liczbowych dla części ocenianych punktów końcowych, przedstawiając je jedynie w formie opisowej lub graficznej.	

Tabela 165. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) [31].

Badanie Gattorno i wsp. 2007 [31]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na mało licznej grupie osób (N=6), wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej anakinry w analizowanej populacji przedstawione zostały bardzo ogólnie i pokrótce, w postaci opisowej bez podania wartości liczbowych ocenianych punktów końcowych.	

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 166. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID*) [32].

Badanie Caroli i wsp. 2007 [32]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=12), wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej anakinry w analizowanej populacji przedstawione zostały bardzo ogólnie i pokrótce, w postaci opisowej bez podania wartości liczbowych ocenianych punktów końcowych.	

Tabela 167. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [33].

Badanie Leslie i wsp. 2006 [33]	
Rodzaj badania: retrospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe, retrospektywne (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (15 pacjentów leczonych było anakinrą) w jednym ośrodku klinicznym.	

Tabela 168. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) oraz niezarejestrowanych wskazań [34]-[38].

Badanie Rossi-Semerano i wsp. 2015 [34], 2011 [35], 2013 [36], [37], [38]	
Rodzaj badania: retrospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (21 pacjentów leczonych było anakinrą), mające na celu ocenę szerszej niż wnioskowana populacji (chorzy wobec których inhibitory IL-1 nie są wskazane). Oceniano niewielką liczbę punktów końcowych z zakresu skuteczności anakinry, brak podania dokładnej charakterystyki wyjściowej pacjentów.	

Tabela 169. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [39].

Badanie Houx i wsp. 2015 [39]	
Rodzaj badania: retrospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne, w badaniu nie podano szczegółów odnośnie dawkowania anakinry i okresu leczenia i obserwacji. Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej anakinry w analizowanej populacji dotyczyły tylko objawów mięśniowo-szkieletowych i przedstawione zostały bardzo ogólnie i pokrótce.	

Tabela 170. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania anakinry w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*), u pacjentek będących w ciąży [40].

Badanie Chang i wsp. 2014 [40]	
Rodzaj badania: retrospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), retrospektywne przeprowadzone na mało liczebnej grupie (N=9). Nie podano informacji o ośrodkach klinicznych prowadzących badanie.	

Tabela 171. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) [41]-[49].

Badanie Lachmann i wsp. 2009 [41]-[49]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: Badanie składało się z 3 faz dla których podano wyniki – faza I i III były nierandomizowane, bez grupy kontrolnej. Średnia liczebność pacjentów włączonych do fazy randomizowanej badania (do której włączono tylko pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie kanakinumabem). Brak podania opisu metody randomizacji i maskowania.	

Tabela 172. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [50]-[63].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 [50]-[63]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), bez grupy kontrolnej.	

Tabela 173. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [64]-[66].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011 (2) [64]-[66]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), niewielka liczebność grupy N=7, analizowano tylko pacjentów pediatrycznych. Nie podano informacji o ośrodkach klinicznych prowadzących badanie.	

Tabela 174. Ocena jakości danych z retrospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [67]-[70].

Badanie Kuemmerle-Deschner i wsp. 2015 [67]-[70]	
Rodzaj badania: retrospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie retrospektywne, opisowe (seria przypadków), brak grupy kontrolnej.	

Tabela 175. Ocena jakości danych z badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [71].

Badanie Russo i wsp. 2014 [71]	
Rodzaj badania: opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), jednoosódkowe, przeprowadzone na mało liczebnej grupie osób (N=10). Do badania włączono tylko pacjentów pediatrycznych.	

Tabela 176. Ocena jakości danych z prospektywnego badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID/CINCA*) [72]-[75].

Badanie Sibley i wsp. 2015 [72]-[75]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na mało liczebnej grupie osób (N=6). Do badania włączono tylko pacjentów w wieku 11-34 lat.	

Tabela 177. Ocena jakości danych z badania opisowego (seria przypadków) dotyczącego zastosowania kanakinumabu w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) [76]-[78].

Badanie Imagawa i wsp. 2013 [76]-[78]	
Rodzaj badania: prospektywne, opisowe (seria przypadków)	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: Badanie opisowe (seria przypadków), przeprowadzone na średnio liczebnej grupie osób (N=19). Do badania włączono tylko pacjentów z populacji japońskiej. Nie podano informacji o ośrodkach klinicznych.	

14.12. TABELLE POMOCNICZE

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Tabela 178. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*: ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 199

Tabela 179. Opis skali GRADE.

Typ badania		Jakość dowodów naukowych		
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne		wysoka		
Badania obserwacyjne		średnia		
Inne typy badań		niska		
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:		Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 180. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 181. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 182. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: dr Łukasz Kryst, mgr Alicja Mikrut.

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania według Jadad:
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepią próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?

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 kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań



Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna