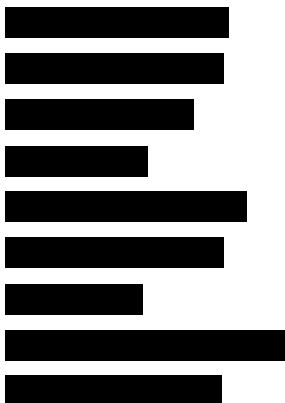


## ANALIZA KLINICZNA



# ILARIS® (KANAKINUMAB) W LECZENIU AUTOZAPALNYCH ZESPOŁÓW GORĄCZEK NAWROTOWYCH

Wersja 2.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 15.11.2021 r. (wersja 1.0)

W dniu 02 czerwca 2022 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.21.2022.TG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15,  
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>17</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	17
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	17
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>19</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	19
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	19
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	20
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	21
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	21
2.4. Selekcja badań klinicznych .....	22
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych .....	22
2.5.1. Badania pierwotne .....	22
2.5.2. Opracowania wtórne .....	23
2.6. Ekstrakcja danych .....	24
2.7. Analiza statystyczna.....	24
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>26</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	26
<b>4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....</b>	<b>32</b>
4.1. Badania RCT.....	32
4.1.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN.....	32
4.1.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ANA.....	36
4.2. Badania eksperymentalne – nRCT .....	39
4.2.1. Badania oceniające skuteczności i bezpieczeństwo KAN.....	39
4.2.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ANA.....	44
4.3. Badania RWD .....	46
4.3.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA .....	46
4.3.2. Badania RWD uwzględnione w analizie bezpieczeństwa dla KAN .....	52
4.3.3. Badania RWD uwzględnione w analizie bezpieczeństwa dla ANA .....	55
<b>5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>57</b>
5.1. Badania RCT.....	57

---

5.1.1.	Skuteczność i bezpieczeństwo KAN w zespole CAPS.....	57
5.1.2.	Skuteczność i bezpieczeństwo KAN w zespołach crFMF, HIDS/MKD, TRAPS.....	64
5.1.3.	Skuteczność ANA w zespole crFMF .....	78
5.2.	Badania eksperymentalne – nRCT .....	82
5.2.1.	Skuteczności i bezpieczeństwo KAN .....	82
5.2.2.	Skuteczność i bezpieczeństwo ANA .....	104
5.3.	Badania RWD .....	113
5.3.1.	Skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA.....	113
5.3.2.	Ocena bezpieczeństwa KAN.....	134
5.3.3.	Ocena bezpieczeństwa ANA.....	150
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>153</b>
<b>7.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>158</b>
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>165</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>169</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>170</b>
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....</b>	<b>173</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>174</b>
<b>13.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>181</b>
<b>14.</b>	<b>SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>185</b>

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>ANA</b>	Anakinra
<b>AOSD</b>	Choroba Stilla u dorosłych ( <i>Adult-onset Still disease</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CAPS</b>	Okresowe zespoły zależne od kriopiryny ( <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHQ-PF</b>	Kwestionariusz zdrowia dziecka – formularz dla rodziców ( <i>Child Health Questionnaire – Parent Form</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CINCA</b>	Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy ( <i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i> )
<b>crFMF</b>	Oporna na kolchicynę rodzinna gorączka śródziemnomorska ( <i>colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever</i> )
<b>CRP</b>	Białko C-reaktywne ( <i>C Reactive Protein</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicine Agency</i> )
<b>FACIT-F</b>	Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – zmęczenie ( <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> )
<b>FCAS</b>	Rodzinny, indukowany zimnem zespół autoimmunologiczny ( <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i> )
<b>FCU</b>	Rodzinna pokrzywka indukowana zimnem ( <i>Familial Cold Urticaria</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )

<b>HAQ</b>	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia ( <i>Health Assessment Questionnaire</i> )
<b>HIDS</b>	Zespół hiperimmunoglobulinemii D ( <i>Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylnie ( <i>intravenously</i> )
<b>JIA</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ( <i>Juvenile Idiopathic Arthritis</i> )
<b>KAN</b>	Kanakinumab
<b>MCID</b>	Minimalna różnica istotna klinicznie ( <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MKD</b>	Niedobór kinazy mewalonowej ( <i>Mevalonate Kinase Deficiency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NOMID</b>	Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa ( <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> )
<b>nRCT</b>	Badania eksperymentalne bez randomizacji ( <i>Non-randomized clinical trial</i> )
<b>Ob.</b>	Okres obserwacji
<b>OI</b>	Okres Interwencji
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy

<b>PGA</b>	Ogólna ocena pacjenta/lekarza ( <i>Patient/physician Global Assessment</i> )
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>qXw</b>	Terapia podawana w odstępach co X tygodni
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RoB2</b>	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration ( <i>Risk of Bias version 2</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RWD</b>	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej ( <i>Real World Data</i> )
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SAA</b>	Surowiczy amyloid A ( <i>Serum Amyloid A</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>s.c.</b>	Podskórnice ( <i>subcutaneously</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów ( <i>Short Form Health Survey</i> )
<b>SJIA</b>	Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ( <i>Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis</i> )
<b>TRAPS</b>	Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów ( <i>Tumor necrosis factor receptor 1 associated periodic syndrome</i> )

**VAS** Skala wzrokowo-analogowa  
(*Visual Analogue Scale*)



## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kanakinumabu (KAN, preparat Ilaris®) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych:

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), w tym:
  - zespół Muckle-Wellsa (MWS ang. *Muckle-Wells Syndrome*),
  - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
  - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem,
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS, ang. *Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*)
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS, ang. *Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome*) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD, ang. *Mevalonate Kinase Deficiency*)
- rodzinna gorączka śródziemnomorska po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny (crFMF, ang. *colchicine resistant Familial Mediterranean Fever*).

### ■ Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań eksperymentalnych, umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa KAN względem anakinry (ANA). W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych, a także badań oceniających KAN i ANA w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3077 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 14 badań eksperymentalnych, w tym 2 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii KAN względem PLC oraz 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii ANA względem PLC, 11 nierandomizowanych jednoramiennych badań eksperymentalnych (9 dla KAN i 2 dla ANA). Ponadto włączono 45

badania obserwacyjnych typu RWD (w tym 22, w których opisano zarówno wyniki dla KAN i ANA, 16 badań dla KAN oraz 7 badań dla ANA). Odnaleziono ponadto 14 przeglądów systematycznych.

Ponadto w ramach analizy uzupełniającej, w odpowiedzi na pismo OT.4231.21.2022.TG.2 z dnia 20.05.2022 r., w analizie uwzględniono 1 dodatkowe badanie RWD opublikowane po dacie złożenia wniosku.

Ze względu na stwierdzone różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami zarówno w zakresie metodyki, okresu obserwacji, interwencji, definicji punktów końcowych, jak i uwzględnionej populacji w analizie odstąpiono od kumulacji poszczególnych wyników badań. Z tego samego powodu nie przeprowadzono porównania pośredniego interwencji względem komparatora.

### **Badania RCT oceniające skuteczności i bezpieczeństwo KAN vs PLC**

Zidentyfikowano 2 wieloośrodkowe częściowo randomizowane badania kliniczne:

- **REMITTER** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN u pacjentów z CAPS;
- **CLUSTER** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN u pacjentów z crFMF, HIDS/MKD i TRAPS.

Badanie REMITTER składało się z 3 części:

- **cz. 1** – 8-tygodniowego jednoramiennego badania otwartej próby, w którym wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę KAN;
- **cz. 2** – 24-tygodniowego podwójnie zaślepionego randomizowanego badania, w którym pacjenci w sposób losowy zostali przypisani do grupy KAN lub PLC (faza odstawienia);
- **cz. 3** – 16-tygodniowego badania otwartej próby, w którym wszyscy pacjenci byli leczeni KAN.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 4–75 lat, u których potwierdzono CAPS z mutacją *NLRP3*. W badaniu uczestniczyli głównie pacjenci z MWS (tylko 2 chorych miało cięższą postać MWS/NOMID). Średni wiek pacjentów wynosił 34 lata. Do pierwszej części badania włączono 35 pacjentów, z których 31 uzyskało odpowiedź całkowitą i zostało zakwalifikowanych do części 2. W fazie 2. 15 osób zostało w sposób losowy przydzielonych do grupy KAN, zaś 16 do grupy PLC. W części 3 ponownie przeanalizowano dane 31 pacjentów. U pacjentów przyjmujących KAN lek podawany był podskórnie w dawce 150 mg lub 2 mg/kg m.c. (u pacjentów z m.c. ≤40 kg) w odstępach 8-tygodniowych (q8w) przez cały okres badania.

Badanie CLUSTER składało się z 4 części:

- **cz 1:** skrining,
- **cz 2:** podwójnie zaślepiena, 16-tygodniowa randomizowana faza, w której pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy KAN (150 mg q4w lub 2 mg/kg m.c. q4w u chorych z m.c. ≤40 kg) lub PLC;
- **cz 3:** podwójnie zaślepiena, 24-tygodniowa randomizowana faza, w której pacjenci z części 2. z odpowiedzią na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani do grupy KAN w zmienionym schemacie dawkowania (150 mg q8w) lub PLC – faza odstawienia;
- **cz 4:** faza otwarta badania, której celem była ocena bezpieczeństwa KAN w długoterminowym 72-tygodniowym okresie obserwacji, w której pacjenci otrzymywali KAN w dawce od 150 mg q8w do 300 mg q4w w zależności od potrzeb.

Do badania włączano pacjentów ze zdiagnozowanym crFMF, HIDS/MKD lub TRAPS w wieku ≥2 lata w dniu skriningu. W badaniu uczestniczyło łącznie 181 pacjentów, w tym 63 z crFMF, 72 z HIDS/MKD oraz 46 z TRAPS.

Średni wiek chorych wynosił 13 lat w przypadku HIDS/MKD, 22 lata w przypadku crFMF oraz 23 lata w przypadku pacjentów z zespołem TRAPS.

#### **Badania RCT oceniające skuteczności i bezpieczeństwo ANA vs PLC**

Zidentyfikowano 1 (**Ben-Zvi 2017**) jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ANA w porównaniu z PLC u pacjentów z crFMF. Do badania kwalifikowali się dorośli pacjenci w wieku 18–65 lat. ANA podawana była podskórnie w dawce 100 mg/dobę. Łącznie w badaniu uczestniczyło 25 pacjentów, 12 w grupie ANA i 13 w grupie PLC. Średni wiek chorych wynosił 37 lat. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące.

#### **Badania nRCT eksperymentalne oceniające skuteczności i bezpieczeństwo KAN**

W analizie uwzględniono 9 jednoramiennych badań eksperymentalnych bez randomizacji oceniających skuteczność i bezpieczeństwo KAN w leczeniu pacjentów z autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych, w tym z:

- CAPS/NOMID (5 badań),
- TRAPS (1 badanie),
- HIDS/MKD (1 badanie),
- crFMF (2 badania).

Badania uwzględniały łącznie 299 pacjentów, w średnim wieku od 2\* do 35 lat w zależności od badania. Okres interwencji wynosił od 12 do 152 tyg.

\*Jedno badanie Brogan 2019 uwzględniało 35% pacjentów w wieku <2 lat.

#### **Badania nRCT eksperymentalne oceniające skuteczności i bezpieczeństwo ANA**

W analizie uwzględniono 2 jednoramiennie badania eksperymentalne bez randomizacji oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ANA w leczeniu pacjentów z zespołem CAPS, w tym z NOMID (1 badanie), FCAS (1 badanie). Badania uwzględniały łącznie 51 pacjentów, w średnim wieku 11 i 50 lat w zależności od badania. Okres interwencji wynosił od 4 tyg. do 60 mies.

#### **Badania RWD dla KAN i ANA**

Odnaleziono łącznie 22 badania RWD, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA w leczeniu pacjentów z autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych, w tym z:

- CAPS (4 badania);
- TRAPS (5 badań);
- HIDS/MKD (4 badania);
- FMF (16 badań).

Badania uwzględniały od 7 do 172 pacjentów z przedmiotowymi zespołami gorączek nawrotowych. Łącznie badania obejmowały 108 pacjentów z CAPS, 101 z TRAPS, 42 z HIDS/MKD oraz 696 z FMF. W badaniach terapią KAN leczonych było 378 chorych, zaś terapią ANA 776 pacjentów (nie sumuje się, w niektórych badaniach uwzględniano pacjentów leczonych naprzemiennie obiema substancjami). Okres interwencji w

zależności od badania był różny i wynosił od średnio 4,5 do mediany 52 mies. Pomimo, iż w badaniach opisano wyniki dla kohorty ANA i KAN badania te nie miały charakteru porównawczego.

Ponadto w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 17 badań RWD dla KAN i 7 dla ANA. W badaniach dla KAN uczestniczyło od 10 do 285 pacjentów. Łącznie dostępne były dane dla 412 chorych z zespołem CAPS, w tym 50 (12%) z fenotypem o najcięższym przebiegu – NOMID, 10 z zespołem HIDS/MKD, 15 z zespołem TRAPS oraz 345 z zespołem FMF. Okres interwencji w zależności od badania był różny i wynosił od mediany 7 mies. do 58,5 mies. W badaniach dla ANA uczestniczyło od 10 do 106 pacjentów. Łącznie obejmowały one 37 chorych z zespołami CAPS oraz 177 pacjentów z crFMF. Okres interwencji wynosił od średnio 16 mies. do mediany 37,5 mies.

## ■ Wyniki analizy klinicznej

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa KAN – badania RCT**

W analizie klinicznej wykazano, że terapia KAN przyczynia się do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u większości chorych, w tym u:

- 97% chorych z zespołem CAPS – wszyscy aktywnie leczeni pozostali w remisji w 24-tygodniowym okresie obserwacji w przeciwieństwie do pacjentów zrandomizowanych do PLC (dla zaostrzenia RR = 0,04 [0,003; 0,61]; NNT = 2 [1; 2]; p < 0,001)
- 71% z crFMF\* (dla całkowitej odpowiedzi w 16 tyg. leczenia vs PLC RR = 11,35 [2,91; 44,27]; NNT = 2 [2; 3]);
- 57% z HIDS/MKD\* (dla całkowitej odpowiedzi w 16 tyg. leczenia vs PLC RR = 9,93 [2,51; 39,28]; NNT = 2 [2; 4]);
- 73% z TRAPS\* (dla całkowitej odpowiedzi w 16 tyg. leczenia vs PLC RR = 8,73 [2,26; 33,71]; NNT = 2 [2; 3]).

Odpowiedź na leczenie pojawia się szybko, niekiedy w ciągu pierwszych 24 godz. od rozpoczęcia leczenia. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (dot. dostępnych danych dla crFMF, HIDS, TRAPS) był wyższy w grupie przyjmującej KAN w porównaniu z PLC we wszystkich grupach wiekowych oraz niezależnie od wcześniejszego leczenia czy też przyjmowanych kointerwencji.

Terapia KAN przyczyniała się ponadto do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów z brakiem lub minimalną aktywnością choroby w ocenie lekarza względem PLC u pacjentów z:

- CAPS (RR = 3,66 [1,65; 8,12], NNT = 2 [2; 2]; p < 0,001) w 24-tygodniowym okresie leczenia – dodatkowo brak lub minimalną aktywność w ocenie lekarza stwierdzono u 97% pacjentów w 48-tygodniu obserwacji (koniec fazy III, wszyscy pacjenci przyjmowali KAN);
- crFMF\* (RR = 7,91 [2,64; 23,71]; NNT = 2 [2; 3]; p < 0,001) w 16 tyg. leczenia – dodatkowe dane dla tej kohorty wskazują, że niska aktywność choroby u pacjentów leczonych KAN (w schematach dobieranych indywidualnie) utrzymywała się w czasie (obserwacja do 72 tyg.);
- HIDS/MKD\* (RR = 11,82 [3,02; 46,26]; NNT = 2 [2; 3]; p < 0,001) w 16 tyg. leczenia;
- TRAPS\* (RR = 16,36 [2,35; 113,85]; NNT = 2 [2; 3]; p < 0,001) w 16 tyg. leczenia;

\*W przypadku zespołów crFMF, HIDS/MKD i TRAPS uwzględniono również pacjentów, u których zwiększono dawkę do 300 mg q4w. co jest zgodne z zapisami ChPL.

U pacjentów z CAPS leczonych KAN obserwowano ponadto utrzymywanie się niskich średnich wartości stężeń markerów zapalnych (CRP i SAA) względem PLC w 24-tygodniowej fazie odstawienia a wartości te ulegały szybkiej normalizacji u pacjentów ponownie włączanych do terapii aktywnej (do 48 tyg. obserwacji). Podobnie,

w przypadku pozostałych zespołów, tj. crFMF, HIDS/MKD i TRAPS, istotnie więcej pacjentów przyjmujących KAN niż PLC uzyskało normalizację CRP ( $\leq 10$  mg/l). U większego odsetka pacjentów leczonych KAN w porównaniu z PLC również wartości SAA wróciły do normy, jednak istotne statystycznie różnice stwierdzono tylko w przypadku zespołu TRAPS.

Terapia KAN prowadzi do poprawy jakości życia pacjentów z przedmiotowymi zespołami gorączek nawrotowych. U chorych z zespołem CAPS w wyniku wdrożenia leczenia KAN uzyskano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych ocenianą za pomocą kwestionariuszy SF-36 i FACIT-F. Wartości uzyskane, zarówno w populacji dorosłych jak i pediatrycznej, zbliżyły się lub przekroczyły wartości uzyskiwane w populacji ogólnej (norma dla USA). Podobnie w przypadku pacjentów z pozostałymi zespołami, tj. TRAPS, crFMF i HIDS/MKD, uzyskano poprawę jakości życia ocenianą na podstawie kwestionariuszy SF-12 i CHQ-PF50, a wartości uzyskane, zarówno w populacji dorosłych jak i pediatrycznej, zbliżyły się lub przekroczyły wartości uzyskiwane w populacji ogólnej.

Wyniki analizy wskazują, że KAN jest terapią bezpieczną, o ogólnym profilu bezpieczeństwa zbliżonym do PLC. Jedynie w odniesieniu do AE z podejrzeniem zdarzenia infekcyjnego w populacji CAPS obserwowano wzrost ryzyka w porównaniu z PLC (RR = 2,67 [1,06; 6,70]; NNH = 2 [1; 10]). Z kolei w badaniu uwzględniającym populację TRAPS, HIDS/MKD i crFMF obserwowano wzrost częstości reakcji miejscowych po podaniu KAN w stosunku do PLC (41,9–79,2 zdarzenia vs 12,4 zdarzenia / 100 pt-lat; dot. cz. 2 badania CLUSTER). Większość zdarzeń miało jednak nasilenie łagodne do umiarkowanego. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach należały infekcje. Do innych częstych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, ból stawów i ból brzucha będące częstymi objawami chorobowymi w przedmiotowych wskazaniach. W żadnym z badań RCT nie wystąpił zgon, nie obserwowano również rozwoju choroby nowotworowej.

#### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ANA – badania RCT**

W analizie klinicznej wykazano, że 4-miesięczna terapia ANA u dorosłych pacjentów z crFMF w porównaniu z PLC przyczynia się do:

- uzyskania odpowiedzi na leczenie u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów (RR = 14,0 [0,87; 224,68]; NNT = 2 [2; 5]; p = 0,005);
- zmniejszenia średniej liczby ataków / miesiąc (MD = -1,8 [-3,3; -0,3]; p = 0,037); jednak bez zmiany ryzyka wystąpienia ataku (brak zaostżenia RR = 0,76 [0,54; 1,07]),
- zmniejszenie średnich wartości stężeń markerów zapalnych CRP i SAA względem wartości wyjściowych, przy czym, dla ostatnich pomiarów nie osiągnięto istotnej różnicy statystycznej w porównaniu z PLC (p = 0,069);
- większej poprawy jakości życia mierzonej w skali VAS (MD = 3,5 [0,8; 6,2]; p = 0,045).

Wyniki analizy wskazują, że ANA jest terapią bezpieczną, o ogólnym profilu bezpieczeństwa zbliżonym do PLC. Reakcje w miejscu podania obserwowano u niespełna 50% leczonych (niezależnie od zastosowanej interwencji). W 4-miesięcznym okresie obserwacji nie raportowano zdarzeń o charakterze ciężkim, żaden pacjent nie przerwał terapii ANA z powodu AE.

***Analiza skuteczności i bezpieczeństwa KAN – badania nRCT eksperymentalne***

Terapia KAN (w dawkach określonych protokołem) w badaniach nRCT pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów. W zależności od zespołu chorobowego odpowiedź całkowitą (lub niemal całkowitą) uzyskiwało:

- 78–100% pacjentów z CAPS (4 badania);
- 95% pacjentów z TRAPS (1 badanie);
- 100% pacjentów z HIDS/MKD (1 badanie);
- 86–100% pacjentów z crFMF (2 badania).

Terapia KAN przyczyniła się ponadto do zmniejszenia aktywności choroby. U większości pacjentów (średnio >80%), niezależnie od zespołu chorobowego, w wyniku zastosowanego leczenia, obserwowano brak lub jedynie minimalną aktywność choroby a kondycja pacjentów poprawiała się wraz z długością terapii. Po zastosowaniu leczenia KAN, we wszystkich analizowanych zespołach, obserwowano również szybkie zmniejszenie średnich wartości stężeń markerów zapalnych CRP i SAA względem wartości wyjściowych oraz ich normalizację.

Terapia KAN prowadzi do poprawy jakości życia pacjentów. We wszystkich analizowanych zespołach chorobowych w wyniku wdrożenia leczenia KAN jakość życia oceniana za pomocą różnych kwestionariuszy uległa poprawie, osiągając wartości zbliżone lub wyższe niż uzyskiwane w populacji ogólnej w zespole CAPS (dla skali SF-36 i FACIT-T), TRAPS (skala SF-36), crFMF (skala SF-36). Również u pacjentów z HIDS/MKD wynik oceny jakości życia wskazuje na brak ograniczeń w aktywności lub funkcjonowania i niezależności u pacjentów leczonych KAN. 5

U większości chorych, głównie z najcięższym zespołem NOMID, u których wyjściowo obserwowano utratę słuchu lub zaburzenia widzenia, w wyniku leczenia KAN, progresja utraty słuchu/wzroku została zahamowana. U 58% pacjentów wystąpiła normalizacja odczynów zapalnych w badaniu MRI ucha, u żadnego chorego nie stwierdzono pogorszenia ostrości wzroku i pola widzenia. U części obserwowano poprawę parametrów słuchowych (14–19%) i/lub wzrokowych (5–18%), a tylko u pojedynczych chorych stwierdzono dalsze pogarszanie tych parametrów. Należy jednak podkreślić, że dane te dotyczą niewielkiej liczby pacjentów. Poprawy w obrębie OUN (obrazowanie MRI) nie osiągnięto.

W badaniach eksperymentalnych u pacjentów leczonych KAN zdarzenia niepożądane raportowane były u większości chorych, odsetek chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie wynosił od 57% do 100%. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością od 11 do 47%, w jednej pracy nie stwierdzono SAE u żadnego z chorych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały infekcje, które występowały u większości pacjentów z poszczególnych badań (62–100%). Do innych częstych zdarzeń należały ból głowy, ból stawów i ból brzucha będące częstymi objawami chorobowymi w przedmiotowych wskazaniach. Reakcje w miejscu podania, w zależności od badania występowały u 5% do 22% pacjentów i zwykle miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę utraty z badania jedynie w pojedynczych przypadkach. W żadnym z badań nie stwierdzono zgonu, jak również nie obserwowano rozwoju choroby nowotworowej

***Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ANA – badania nRCT eksperymentalne***

Na podstawie wyników jednoramiennych badań eksperymentalnych wnioskuje się, że terapia ANA pozwala na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów z zespołem CAPS (analizowano kohorty

pacjentów z NOMID oraz FCAS). W wyniku leczenia ANA, nasilenie objawów chorobowych w ocenie lekarza oraz pacjenta/opiekuna uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu względem wartości wyjściowych zarówno w krótszym 6-miesięcznym ( $p < 0,001$ ), jak i dłuższym 60-miesięcznym okresie obserwacji ( $p < 0,001$ ). Po zastosowaniu leczenia ANA obserwowano ponadto istotne statystycznie zmniejszenie średnich wartości stężeń markerów zapalnych CRP i SAA względem wartości wyjściowych ( $p < 0,001$  zarówno po 6, jak i 60 mies. terapii). Terapia ANA prowadziła do istotnej statystycznie poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszami C-HAQ i DLQI oraz dolegliwości bólowych w skali VAS względem *baseline*.

U większości chorych z CAPS (NOMID), u których wyjściowo obserwowano utratę słuchu lub zaburzenia widzenia, w wyniku leczenia ANA, progresja utraty słuchu/wzroku została zahamowana. Poziom słuchu pozostał niezmienny u połowy leczonych pacjentów, u części (33%) obserwowano poprawę parametrów słuchowych. Podobnie w przypadku oceny ostrości wzroku i widzenia peryferyjnego tylko u pojedynczych chorych (4–8%) stwierdzono dalsze pogarszanie tych parametrów. Po zastosowaniu ANA raportowano także istotną poprawę wskaźników zapalnych w obrębie OUN, nie podając jednak odsetka pacjentów z remisją zapalenia (brak punktu odjęcia dla analizowanych danych), co uniemożliwia odniesienie tych wyników do obserwowanych w trakcie trwania terapii KAN.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że w 60-miesięcznym okresie obserwacji zdarzenia niepożądane raportowało większość pacjentów (95%) leczonych ANA. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 33% chorych, niemniej u żadnego z pacjentów nie prowadziły do permanentnego przerwania leczenia. W długoterminowym okresie obserwacji u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się choroba nowotworowa, nie stwierdzono również żadnych zgonów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, w długoterminowym okresie obserwacji, należały infekcje (86%) oraz reakcje w miejscu podania (19%), ale również ból głowy (49%) i bóle stawów (42%).

#### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa KAN i ANA – badania RWD**

Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce potwierdzają wyniki uzyskane w ramach badań eksperymentalnych. Zaobserwowano, że w badaniach lekarze praktycy stosują indywidualne podejście do schematów dawkowania leków (niekiedy odbiegające nawet od zapisów ChPL), zależne najczęściej od indywidualnej odpowiedzi na leczenie, ale również od preferencji pacjenta, czy wystąpienia AE co dodatkowo komplikuje przeanalizowanie danych.

Odpowiedź na leczenie ogółem uzyskało większość chorych zarówno leczonych KAN (83–100%), jak i ANA (73–100%) niezależnie od zespołu chorobowego, jednak numerycznie więcej pacjentów leczonych KAN uzyskiwało odpowiedź całkowitą. Wdrożenie leczenia KAN lub ANA prowadzi ponadto do zmniejszenia aktywności choroby oraz zmniejszenia stężeń markerów stanu zapalnego (CRP i SAA) względem wartości wyjściowych.

Wyniki badań w rzeczywistej praktyce klinicznej nie dostarczają nowych, niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa KAN i ANA i potwierdzają opisany wcześniej profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii tymi lekami należały infekcje, niekiedy o charakterze ciężkim. Terapia z zastosowaniem ANA częściej niż KAN powodowała reakcje w miejscu podania.

#### **Wnioski końcowe**

KAN w terapii pacjentów z przedmiotowymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych cechuje się wysoką skutecznością przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa, zaś wnioskowanie opiera się o wyniki wiarygodnych badań klinicznych z randomizacją. Terapia ANA również wydaje się być skuteczną i bezpieczną



opcją terapeutyczną, przy czym jedynie dla crFMF (dorośli) i CAPS wnioskowanie oparte jest o badania RCT. W pozostałych zespołach, tj. TRAPS i HIDS/MKD (brak wskazań rejestracyjnych ANA), wnioskowanie oparto na niskiej jakości dowodach z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie było możliwe przeprowadzenie formalnego porównania KAN i ANA z określeniem istotności statystycznej obserwowanych różnic. W oparciu o dostępne wyniki można wnioskować, że obydwa leki są równie skuteczne, bez możliwości stwierdzenia przewagi któregoś z nich. Ze względu na odmienny schemat leczenia, w przypadku terapii ANA (codzienne iniekcje) częściej obserwuje się zdarzenia po podaniu leku o charakterze miejscowym.

Analizowane zespoły chorobowe należą do chorób ultrazadkich o bardzo zróżnicowanym przebiegu. Udostępnienie pacjentom szerszego spektrum leków pozwoli na indywidualizację i tym samym wybór optymalnej ścieżki terapeutycznej dopasowanej do potrzeb i preferencji pacjenta, co ma niezmiernie istotne znaczenie ze względu na fakt, że terapia prowadzona jest długoterminowo, często do końca życia.



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem kanakinumabu (KAN, preparat Ilaris®) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych:

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), w tym:
  - zespół Muckle-Wellsa (MWS ang. *Muckle-Wells Syndrome*),
  - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
  - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem,
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS, ang. *Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*)
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS, ang. *Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome*) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD, ang. *Mevalonate Kinase Deficiency*)
- rodzinna gorączka śródziemnomorska po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny (crFMF, ang. *colchicine resistant Familial Mediterranean Fever*).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2]

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego,

w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

**Tabela 1.**  
**Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS – wersja pierwotna**

Obszar	Opis
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych (zgodnie z ChPL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zespół Muckle-Wellsa (MWS),</li> <li>○ noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (CINCA),</li> <li>○ ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem,</li> </ul> </li> <li>• gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)</li> <li>• zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD)</li> <li>• rodzinna gorączka śródziemnomorska oporna na terapię kolchicyną (crFMF)</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	KAN w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
<b>Komparator</b>	Anakinra (ANA) w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL. W przypadku podawania ANA poza wskazaniami rejestracyjnymi (TRAPS, HIDS/MKD) schemat dawkowania zgodny z praktyką kliniczną.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie</li> <li>• Zaostrzenia/nawrót choroby</li> <li>• Ocena aktywności (nasilenia) choroby (wynik ogólny)</li> <li>• Powikłania odległe / zmiany narządowe (w tym: rozwój amyloidozy, utrata słuchu, utrata wzroku, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN))</li> <li>• Ogólna ocena lekarza, pacjenta/opiekuna (PGA)</li> <li>• Zmiana stężenia markerów zapalnych (CRP i SAA)</li> <li>• Jakość życia</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii)</li> <li>• Wybrane szczegółowe AE:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infekcje</li> <li>○ Objawy bólowe - ból głowy, bóle brzucha, ból stawów</li> <li>○ Reakcje w miejscu podania</li> <li>○ Nowotwory złośliwe</li> <li>○ Zgon</li> <li>○ Reakcje nadwrażliwości, reakcje autoimmunologiczne</li> <li>○ Rozwój przeciwciał przeciw KAN lub ANA</li> <li>○ Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny</li> <li>○ Białkomocz</li> <li>○ Leukopenia</li> <li>○ Neutropenia</li> <li>○ Zwiększenie stężenia cholesterolu</li> </ul> </li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT</li> <li>• Nierandomizowane badania eksperymentalne (nRCT)</li> <li>• Badania obserwacyjne (typu RWD):</li> <li>• Przeglądy systematyczne</li> </ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS – wariant pełny, ostateczny

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAPS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MWS,</li> <li>○ NOMID/CINCA,</li> <li>○ FCAS/FCU,</li> </ul> </li> <li>• TRAPS,</li> <li>• HIDS/MKD,</li> <li>• crFMF – dopuszczono też populację mieszaną crFMF i FMF powikłanym amyloidozą AA, jeśli w badaniu określono, że pacjenci stosowali maksymalne dawki kolchicyny.</li> </ul>	Inne jednostki chorobowe
<b>Interwencja</b>	<p><b>KAN</b> w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.</p> <p><u>W zespole FMF KAN może być podawany w skojarzeniu z kolchicyną</u></p> <p>Uwzględniano również badania, w których stosowano dawkowanie inne niż sugerowane w zapisach ChPL – w celu przedstawienia pełnego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa*</p>	Badania, w których nie opisano schematu dawkowania.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Komparator</b>	<p><b>ANA</b> w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL (dotyczy zespołów CAPS i FMF). W przypadku podawania ANA poza wskazaniami rejestracyjnymi (TRAPS, HIDS/MKD) schemat dawkowania zgodny z praktyką kliniczną.</p> <p><u>W zespole FMF ANA może być podawany w skojarzeniu z kolchicyną</u></p>	Badania, w których nie opisano schematu dawkowania
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie</li> <li>• Zaostrzenia/nawrót choroby</li> <li>• Ocena aktywności (nasilenia) choroby (wynik ogólny)</li> <li>• Powikłania odległe / zmiany narządowe (w tym: rozwój amyloidozy, utrata słuchu, utrata wzroku, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN))</li> <li>• Ogólna ocena lekarza, pacjenta/opiekuna (PGA)</li> <li>• Zmiana stężenia markerów zapalnych (CRP i SAA)</li> <li>• Jakość życia</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii)</li> <li>• Wybrane szczegółowe AE: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infekcje</li> <li>○ Objawy bólowe - ból głowy, bóle brzucha, ból stawów</li> <li>○ Reakcje w miejscu podania</li> <li>○ Nowotwory złośliwe</li> <li>○ Zgon</li> <li>○ Reakcje nadwrażliwości, reakcje autoimmunologiczne</li> <li>○ Rozwój przeciwciał przeciw KAN lub ANA</li> <li>○ Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny</li> <li>○ Białkomocz</li> <li>○ Leukopenia</li> <li>○ Neutropenia</li> <li>○ Zwiększenie stężenia cholesterolu</li> </ul> </li> </ul>	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Badania RCT</b> – niezależnie od uwzględnionego komparatora i liczby pacjentów</li> <li>• <b>Nierandomizowane badania eksperymentalne</b> – niezależnie od uwzględnionego komparatora (również badania jednoramienne) i liczby pacjentów,</li> <li>• <b>Badania obserwacyjne (typu RWD)</b> uwzględniające <math>\geq 10</math> pacjentów, oraz <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>w analizie skuteczności</u>: badania, w których oceniano zarówno KAN, jak i ANA, w tym również badania w których pacjenci stosowali KAN i ANA w sposób sekwencyjny, pod warunkiem, że wyniki zostały przedstawione osobno.</li> <li>○ <u>w analizie bezpieczeństwa</u>: badania jednoramienne oraz badania, w których oceniano zarówno KAN, jak i ANA</li> </ul> </li> <li>• <b>Przeglądy systematyczne</b> oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy pojedynczych przypadków oraz, w przypadku badań RWD, prace uwzględniające <math>&lt; 10</math> pacjentów;</li> <li>• Badania RWD przedstawiające wyniki wyłącznie dla analizowanej interwencji lub komparatora (dotyczy wyłącznie analizy skuteczności)</li> <li>• badania RWD, w których wyniki dla ANA i KAN zostały przedstawione w sposób skumulowany, bez możliwości oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa osobno dla KAN i ANA</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej</li> <li>• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	–

\* Kryterium rozszerzono w trakcie analizy pełnych tekstów, gdyż zaobserwowano dużą indywidualizację dawek w badaniach RWD. W przypadku badań oceniających skuteczność podania KAN na żądanie (tj. wyłącznie w przypadku zaostrzeń) prace takie włączano wyłącznie do oceny skuteczności, jeśli podano informację nt. skuteczności pierwszej dawki.

### 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (█), przeszukania aktualizacyjne zostały przeprowadzone przez jednego z dwóch analityków (█). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez dwóch analityków (█)). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie B.1.

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- doniesienia z konferencji, publikowane na łamach American Autoimmuno Related Diseases Association (AARDA) oraz stron Autoinflammatory Alliance i ORPHANET

- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 5 marca 2021 r., ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 25 października 2021 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie B.

## 2.4. Selekcja badań klinicznych

W pierwszym etapie – weryfikacja tytułów i abstraktów – selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 z 5 analityków (██████████). Weryfikacja na tym poziomie odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W kolejnym etapie – weryfikacja pełnych tekstów – selekcja dokonywała była niezależnie przez 2 z 6 analityków (██████████). Na tym etapie para analityków w sposób niezależny decydowała o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (██████████).

## 2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

### 2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.2) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej

całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [3].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie G.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych (eksperymentalnych i RWD) została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [4]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktacją w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacją w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie G.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (wiek, odsetek kobiet, czas trwania choroby, liczba epizodów chorobowych / rok, wcześniejsze leczenie, choroby współistniejące, wyjściowe stężenie CRP i SAA),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, utrata z badania, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor, a w przypadku badań RCT również: metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie H.1.

## 2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [5]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.4.



## 2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało 5 analityków (██████████) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks H.2 i H.3). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez jednego z trzech analityków (██████████).

## 2.7. Analiza statystyczna

Dla badań porównawczych, w przypadku punktów końcowych ciągłych, wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku braku średnich zmian względem wartości wyjściowych przedstawiano uzyskaną w badaniu wartość końcową danego parametru wraz z wartością wyjściową i miarami rozrzutu. Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń. W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki porównania w oparciu o średnie zmiany względem wartości wyjściowych. W przypadku braku możliwości porównania zmian względem *baseline*, porównanie dokonywano w oparciu o uzyskane w grupie interwencji i grupie komparatora średnie wartości końcowe (pod warunkiem braku istotnych różnic w odniesieniu do wyników uzyskanych w *baseline*). Wyniki przedstawiano w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

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

W przypadku badań jednoramiennych wyniki punktów końcowych ciągłych przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku braku średnich zmian względem wartości wyjściowych przedstawiano uzyskaną w badaniu wartość końcową danego parametru wraz z wartością wyjściową i miarami rozrzutu. W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.



Ze względu na stwierdzone różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami zarówno w zakresie metodyki, okresu obserwacji, interwencji, definicji punktów końcowych, jak i uwzględnionej populacji w analizie odstąpiono od kumulacji poszczególnych wyników badań. Z tego samego powodu nie przeprowadzono porównania pośredniego interwencji względem komparatora.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- Program do odczytywania danych z wykresów (CurveSnap v. 1.1).

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, przeprowadzonego w dniu 05.03.2021 r., odnaleziono łącznie 3077 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 551 z nich. W wyniku pierwotnego przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano 91 pozycji bibliograficznych. W dniu 25.10.2021 r. dokonano ostatniego przeszukania aktualizacyjnego, w wyniku którego odnaleziono dodatkowo 14 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano 104 publikacje:

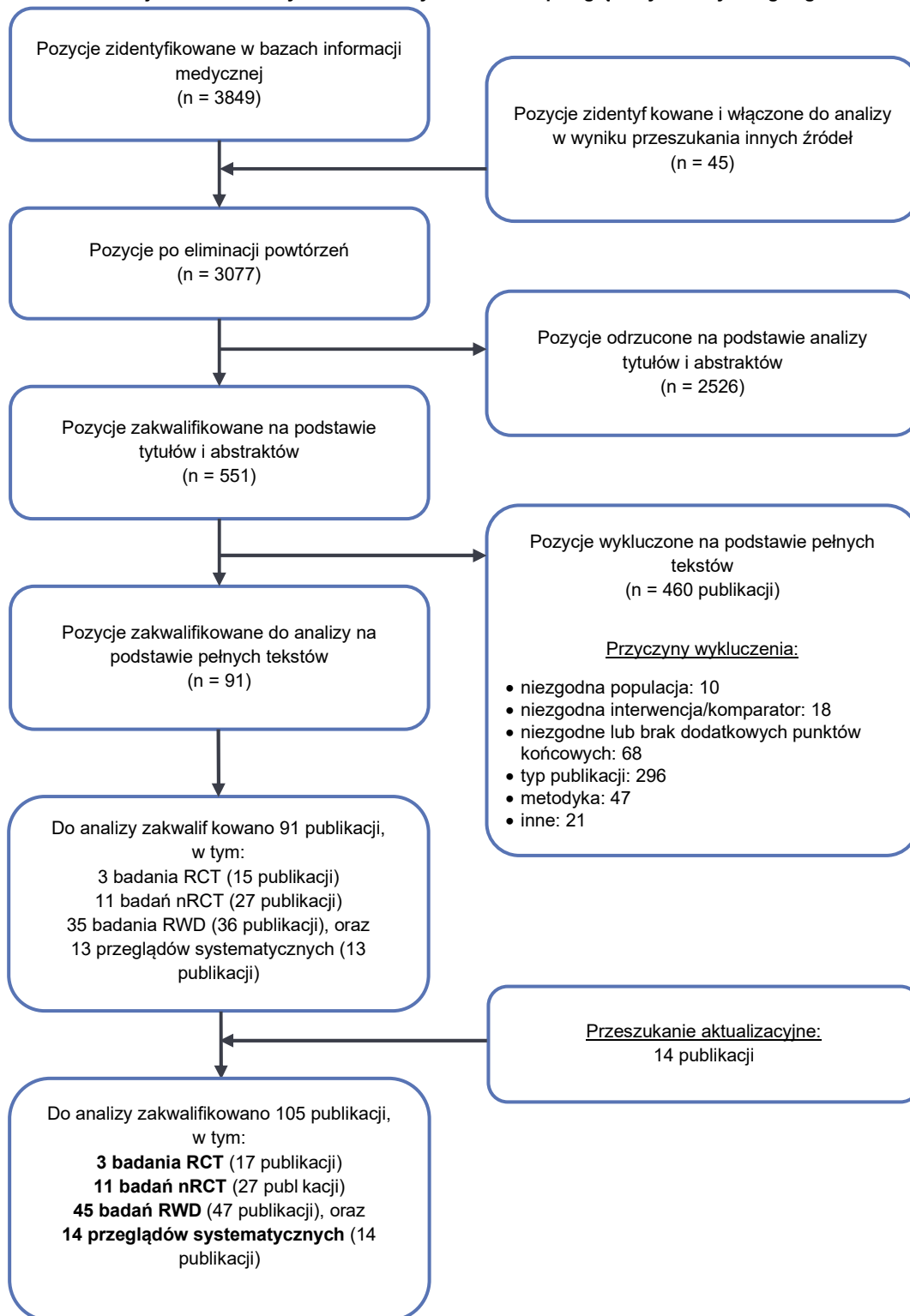
- **3 badania RCT** opisane w 17 publikacjach – w tym 2 badania dla KAN oraz 1 badanie dla ANA (Tabela 3);
- **11 badań nRCT** opisanych w 27 publikacjach – w tym 9 badań dla KAN oraz 2 badania dla ANA (Tabela 4);
- **45 badań RWD** opisanych w 47 publikacjach – w tym 22 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA, oraz 23 badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (16 badań dla KAN, 7 badań dla ANA) (Tabela 5);
- **14 przeglądów systematycznych** opisanych w 14 publikacjach (Tabela 6).

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

Dodatkowo w Aneksie (Aneks A) przedstawiono wyniki dwóch dużych rejestrów pacjentów, które, jak w przypadku rejestru EUROFEVER, nie spełniło kryteriów włączenia do analizy ze względu na brak informacji na temat schematu dawkowania KAN lub, jak w przypadku rejestru  $\beta$ -CONFIDENT, zostało uwzględnione wyłącznie w analizie bezpieczeństwa, gdyż przedstawia wyłącznie dane dla KAN. Ze względu na dużą wartość dowodową wspomnianych badań (uwzględnienie dużej grupy pacjentów, długi okres obserwacji), drogą wyjątku, zdecydowano się na przedstawienie ich wyników w ramach analizy uzupełniającej.

W ramach analizy uzupełniającej, w odpowiedzi na pismo OT.4231.21.2022.TG.2 z dnia 20.05.2022 r., w analizie uwzględniono 2 dodatkowe prace opublikowane po dacie złożenia wniosku, tj. badanie RWD Hosono 2022 [6] oraz publikację Yin 2022 [7], będącą aktualizacją przeglądu systematycznego Wu 2018 [8] (uwzględnionego w wersji 1.0 analizy klinicznej).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA**



**Tabela 3.**  
Lista badań RCT włączonych do analizy

Lp.	Nazwa badania	Populacja	NCT	Publikacje	Ref.
<b>KAN</b>					
1.	<b>REMITTER</b>	CAPS	NCT00465985	<b>Publikacja główna</b>	Lachmann 2009
					Kone-Paut 2011
				Publikacje dodatkowe	Raport EMA 2009
					Raport FDA 2009
					EU-CTR 2006-005455-15
		[9–14]			
2.	<b>CLUSTER</b>	crFMF, HIDS/MKD, TRAPS	NCT02059291	<b>Publikacja główna</b>	De Benedetti 2018
					Kone-Paut 2018
					Ozen 2020
				Publikacje dodatkowe	Simon 2016
					Jeyaratnam 2021
					Lachmann 2021
					Raport FDA 2016
		[15–23]			
<b>ANA</b>					
3.	<b>Ben-Zvi 2017</b>	crFMF	NCT01705756	<b>Publikacja główna</b>	Ben-Zvi 2017 [24, 25]

**Tabela 4.**  
Lista badań nRCT włączonych do analizy

Lp.	Nazwa badania	Populacja	NCT	Publikacje	Ref.
<b>KAN</b>					
1.	<b>Sibley 2015</b>	NOMID	NCT00770601	<b>Publikacja główna</b>	Sibley 2015 [26, 27]
2.	<b>Kuemmerle-Deschner 2011</b>	CAPS	NCT00487708	<b>Publikacja główna</b>	Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]
3.	<b>Kuemmerle-Deschner 2011a</b>	CAPS	NCT00685373	<b>Publikacja główna</b>	Kuemmerle-Deschner 2011a
				Publ kacje dodatkowe	Kone-Paut 2010
					[30–32]
4.	<b>Imagawa 2013</b>	CAPS	NCT00991146	<b>Publikacja główna</b>	Imagawa 2013
				Publ kacje dodatkowe	Yokota 2017
					[33–35]
5.	<b>Gul 2015</b>	crFMF	NCT01088880	<b>Publikacja główna</b>	Gul 2015 [36, 37]
6.	<b>Gattorno 2017</b>	TRAPS	NCT01242813	<b>Publikacja główna</b>	Gattorno 2017 [38, 39]
7.	<b>Brogan 2019</b>	CAPS	NCT01302860 NCT01576367	<b>Publikacja główna</b>	Brogan 2019 [40–42]
8.	<b>Brik 2014</b>	crFMF	NCT01148797	<b>Publikacja główna</b>	Brik 2014 [43, 44]
9.	<b>Arostegui 2017</b>	HIDS/MKD	NCT01303380	<b>Publikacja główna</b>	Arostegui 2017 [45, 46]

Lp.	Nazwa badania	Populacja	NCT	Publikacje	Ref.
<b>ANA</b>					
10.	<b>Golbach-Mansky 2006</b>	NOMID	NCT00069329	Publikacja główna Publ kacje dodatkowe	Golbach-Mansky 2006 Sibley 2012 Kullenberg 2016 Wiken 2018
					[47–51]
11.	<b>Ross 2008</b>	FCAS	-	Publikacja główna	Ross 2008 [52]

**Tabela 5.**  
Lista badań RWD włączonych do analizy

Lp.	Nazwa badania	Populacja	NCT	Publikacje	Ref.
<b>KAN/ANA</b>					
1.	<b>Hentgen 2020</b>	CAPS, TRAPS, FMF, HIDS/MKD	-	Publikacja główna	Hentgen 2020 [53]
2.	<b>Rossi-Semerano 2015</b>	CAPS, TRAPS, FMF, HIDS/MKD	-	Publikacja główna	Rossi-Semerano 2015 [54]
3.	<b>Vitale 2016</b>	CAPS, TRAPS, FMF, HIDS/MKD	-	Publikacja główna	Vitale 2016 [55]
4.	<b>Caorsi 2013</b>	CAPS	-	Publikacja główna	Caorsi 2013 [56]
5.	<b>Kuemmerle-Deschner 2013</b>	CAPS (MWS)	-	Publikacja główna	Kuemmerle-Deschner 2013 [57]
6.	<b>Gaggiano 2021</b>	TRAPS	-	Publikacja główna	Gaggiano 2021 [58]
7.	<b>Vitale 2021</b>	TRAPS	-	Publikacja główna	Vitale 2021 [59]
8.	<b>Galeotti 2012</b>	HIDS/MKD	-	Publikacja główna	Galeotti 2012 [60]
9.	<b>Deshayes 2018</b>	HIDS/MKD	-	Publikacja główna	Deshayes 2018 [61]
10.	<b>Akar 2016</b>	FMF	-	Publikacja główna	Akar 2016 [62]
11.	<b>Cetin 2014</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Cetin 2014 [63]
12.	<b>Eroglu 2015</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Eroglu 2015 [64]
13.	<b>Kohler 2018</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Kohler 2018 [65]
14.	<b>Kucuksahin 2016</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Kucuksahin 2016 [66]
15.	<b>Kehribar 2021</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Kehribar 2021 [67]
16.	<b>Kurt 2020</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Kurt 2020 [68]
17.	<b>Ozcakar 2016</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Ozcakar 2016 [69]
18.	<b>Sahin 2020</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Sahin 2020 [70]
19.	<b>Ugurlu 2020</b>	FMF pow klane amyloidozą	-	Publikacja główna	Ugurlu 2020 [71]
20.	<b>Sag 2020</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Sag 2020 [72]
21.	<b>Atas 2021</b>	FMF	-	Publikacja główna	Atas 2021 [73]
22.	<b>Druyan 2021</b>	crFMF	-	Publikacja główna	Druyan 2021 [74]

Lp.	Nazwa badania	Populacja	NCT	Publikacje	Ref.
<b>KAN</b>					
1.	<b>Russo 2014</b>	CAPS (MWS, NOMID / CINCA)	–	<b>Publikacja główna</b>	Russo 2014 [75]
2.	<b>ENVOL</b>	CAPS (FCAS, MWS, NOMID / CINCA)	–	<b>Publikacja główna</b>	Kone-Paut 2017 [76]
3.	<b>Rejestr β-CONFIDENT</b>	CAPS	–	<b>Publikacja główna</b> Publ kacje dodatkowe	Walker 2021 Raport NOVARTIS [77–79] Kuemmerle-Deschner 2011
4.	<b>Kuemmerle-Deschner 2016</b>	CAPS	–	<b>Publikacja główna</b>	Kuemmerle-Deschner 2016 [80]
5.	<b>Elmi 2019</b>	CAPS	–	<b>Publikacja główna</b>	Elmi 2019 [81]
6.	<b>Cakan 2020</b>	crFMF, HIDS/MKD, CAPS	–	<b>Publikacja główna</b>	Cakan 2020 [82]
7.	<b>Yazilitas 2018</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Yazilitas 2018 [83]
8.	<b>Babaoglu 2020</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Babaoglu 2020 [84]
9.	<b>Gülezer 2020</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Gulez 2020 [85]
10.	<b>Kisla Ekinci 2019</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Kisla-Ekinci 2019 [86]
11.	<b>Berdeli 2019</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Berdeli 2019 [87]
12.	<b>Laskari 2017</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Laskari 2017 [88]
13.	<b>Yildirim 2021</b>	FMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Yildirim 2021 [89]
14.	<b>Yücel 2021</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	<b>Yücel 2021</b> [90]
15.	<b>Sözeri 2021</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	<b>Sözeri 2021</b> [91]
16.	<b>Karabulut 2021</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	<b>Karabulut 2021</b> [92]
<b>ANA</b>					
1.	<b>Neven 2010</b>	NOMID/CINCA	–	<b>Publikacja główna</b>	Neven 2010 [93]
2.	<b>Mehr 2016</b>	CAPS (NOMID, MWS)	–	<b>Publikacja główna</b>	Mehr 2016 [94]
3.	<b>Lepore 2010</b>	CAPS	–	<b>Publikacja główna</b>	Lepore 2010 [95]
4.	<b>Marko 2021</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Marko 2021 [96]
5.	<b>Ugurlu 2020b</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Ugurlu 2020b [97]
6.	<b>Sargin 2019</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Sargin 2019 [98]
7.	<b>Pecher 2017</b>	crFMF	–	<b>Publikacja główna</b>	Pecher 2017 [99]

Tabela 6.  
Lista przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Lp.	Nazwa publikacji	Populacja	Interwencja	Ref.
1.	<b>Delaleu 2021</b>	TRAPS	ETA, ANA, KAN	[100]

Lp.	Nazwa publikacji	Populacja	Interwencja	Ref.
2.	Hentgen 2020	FMF	KAN/ANA	[101]
3.	Jeyaratnam 2020	HIDS/MKD	KAN/ANA i inne	[102]
4.	Kacar 2020	FMF	KAN	[103]
5.	Kuemmerle-Deschner 2020a	FMF	KAN/ANA i inne	[104]
6.	Kuemmerle-Deschner 2020b	CAPS, HIDS, TRAPS	KAN/ANA i inne	[105]
7.	Menon 2018	TRAPS	KAN/ANA i inne	[106]
8.	Yin 2022	FMF	KAN/ANA i inne	[7]
9.	Haviv 2016	FMF	KAN/ANA i inne	[107]
10.	van der Hilst 2016	FMF	KAN/ANA i inne	[108]
11.	Ozgur 2013	FMF	KAN/ANA i inne	[109]
12.	Soriano 2013	FMF	KAN/ANA	[110]
13.	Ter Haar 2013	CAPS (FCAS, MWS, NOMID/CINCA), FMF, HIDS/MKD, TRAPS	KAN/ANA i inne	[111]
14.	Kostjukovits 2015	HIDS	KAN/ANA i inne	[112]

## 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.1. Badania RCT

#### 4.1.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN

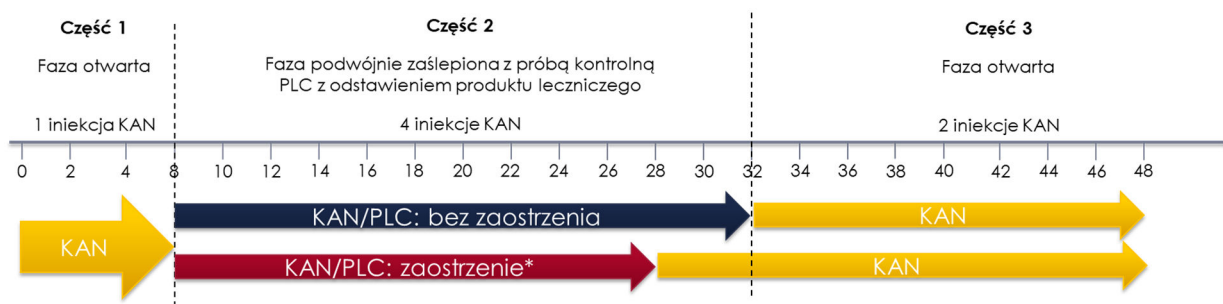
**REMITTER** [9–14] jest wielośrodkowym, częściowo randomizowanym badaniem eksperymentalnym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo KAN u pacjentów z CAPS. Badanie składało się z 3 części:

- **cz. 1** – 8-tygodniowego jednoramiennego badania otwartej próby, w którym wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę KAN;
- **cz. 2** – 24-tygodniowego podwójnie zaślepionego randomizowanego badania, w którym pacjenci w sposób losowy zostali przypisani do grupy KAN lub PLC (faza odstawienia);
- **cz. 3** – 16-tygodniowego badania otwartej próby, w którym wszyscy pacjenci byli leczeni KAN.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 4–75 lat, u których potwierdzono CAPS z mutacją *NLRP3*. W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci, którzy przyjmowali wcześniej terapię prewencyjną (w tym ANA, KAN i rilonacept). Chorzy ci włączani byli do badania natychmiast po zaprzestaniu wspomnianego leczenia i wystąpieniu zaostrzenia choroby. W części 1 badania pacjenci przyjęli 1 dawkę KAN w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Do drugiej części badania kwalifikowano pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w części 1. Pacjenci kontynuowali udział w badaniu (randomizowana faza odstawienia) przez 24 tyg. lub do wystąpienia zaostrzenia choroby. W przypadku wystąpienia zaostrzenia pacjenci od razu rozpoczynali 3. część badania. W 3. części badania (faza otwarta) pacjenci przyjmowali KAN przez przynajmniej 16 tyg. (aż do osiągnięcia pełnego okresu badania wynoszącego 48 tyg.). U pacjentów przyjmujących KAN lek podawany był podskórnie w dawce 150 mg lub 2 mg/kg m.c. (u pacjentów z m.c.  $\leq 40$  kg) w odstępach 8-tygodniowych (q8w) przez cały okres badania. Pełny schemat badania przedstawiono poniżej (Rysunek 2).



**Rysunek 2.**  
**Schemat badania REMITTER**



\* w przypadku wystąpienia zaostrzenia, pacjenci wcześniej rozpoczęli 3. część badania (fazę otwartą).

Część 2. badania opisano jako randomizowaną próbę kliniczną, niemniej nie podano informacji na temat metody losowego przydziału pacjentów do grup, nie podano również informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Zastosowano podwójne zaślepienie z zaślepieniem osób oceniających punkty końcowe.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których, w części 2. badania, wystąpiło zaostrzenie choroby. Do pozostałych ocenianych punktów końcowych należały: odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w części 1. badania, zmiana stężenia markerów zapalnych, ogólna ocena skuteczności terapii przez lekarza i pacjenta oraz profil bezpieczeństwa. W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego testowano hipotezę *superiority* względem PLC. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

W badaniu uczestniczyli przede wszystkim pacjenci z MWS. Jedynie u dwóch chorych stwierdzono rozwój cięższej postaci choroby (MWS/NOMID). Średni wiek pacjentów wynosił 34 lata, wcześniejszą terapię KAN przyjmowało 27% chorych z grupy KAN oraz 19% z grupy PLC, natomiast ANA, odpowiednio 33% i 50% pacjentów. Obserwowano różnice w odniesieniu do odsetka kobiet zrandomizowanych do grupy KAN i PLC (93% vs 44%), niemniej zgodnie z informacją podaną w raporcie EMA opracowanym na potrzeby rejestracji leku, nie stwierdzono wpływu płci na efekt terapeutyczny KAN, stąd rozbieżności te nie powinny mieć wpływu na wyniki uzyskane w badaniu [12]. Nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do pozostałych parametrów przedstawionych w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

Do pierwszej części badania włączono 35 pacjentów, z których 31 uzyskało odpowiedź całkowitą i zostało zakwalifikowanych do części 2. W fazie 2. 15 osób zostało w sposób losowy przydzielonych do grupy KAN, zaś 16 do grupy PLC. Część 2 badania ukończyli wszyscy pacjenci leczeni KAN oraz 4 pacjentów otrzymujących PLC, pozostałych 12 chorych nie utrzymało odpowiedzi na leczenie i przeszło do części 3. badania. Ogółem w części 3 przeanalizowano ponownie dane dla 31 pacjentów. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn.

Ocenę wiarygodności badania oraz skróconą charakterystykę pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 7, Tabela 8). Szczegółowe informacje na temat badania (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.1.1 oraz D.1.1).

**CLUSTER** [15–23] to wieloośrodkowe badanie eksperymentalne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN u pacjentów z crFMF, MKD, TRAPS. Badanie składało się z 4 części:

- **cz 1:** skrining,
- **cz 2:** podwójnie zaślepią, 16-tygodniowa randomizowana faza, w której pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy KAN (150 mg q4w lub 2 mg/kg m.c. q4w u chorych z m.c.  $\leq 40$  kg) lub PLC;
- **cz 3:** podwójnie zaślepią, 24-tygodniowa randomizowana faza, w której pacjenci z części 2. z odpowiedzią na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani do grupy KAN w zmienionym schemacie dawkowania (150 mg q8w) lub PLC – faza odstawienia;
- **cz 4:** faza otwarta badania, której celem była ocena bezpieczeństwa KAN w długoterminowym 72-tygodniowym okresie obserwacji, w której pacjenci otrzymywali KAN w dawce od 150 mg q8w do 300 mg q4w w zależności od potrzeb.

Do badania włączano pacjentów ze zdiagnozowanym crFMF, HIDS/MKD lub TRAPS w wieku  $\geq 2$  lata w dniu skriningu. Pacjenci z FMF kwalifikowali się do badania w przypadku występowania co najmniej 1 epizodu gorączki na miesiąc pomimo stosowania standardowej dawki kolchicyny lub w przypadku nietolerancji efektywnych dawek kolchicyny. Wszyscy pacjenci w momencie randomizacji musieli mieć aktywne zaostrzenie choroby zdefiniowane jako PGA  $\geq 2$  oraz CRP  $> 10$  mg/l.

W 2. części badania (trwającej 16 tyg.), pacjenci w obrębie poszczególnych zespołów chorobowych zostali zrandomizowani do dwóch grup: KAN lub PLC. KAN podawano podskórnie w dawce 150 mg lub 2 mg/kg m.c. u pacjentów z m.c.  $\leq 40$  kg w odstępach 4-tygodniowych (q4w). U pacjentów z przetrwałym zaostrzeniem pomiędzy 8. a 14. dniem leczenia (PGA  $\geq 2$  punkty lub CRP  $> 10$  mg/l z  $< 40\%$  redukcją względem *baseline*) lub brakiem całkowitej odpowiedzi na leczenie w 15. dniu leczenia (PGA  $< 2$  i CRP  $\leq 10$  mg/l lub redukcja CRP  $\geq 70\%$  względem *baseline*) stosowano dodatkową zaślepią dawkę KAN 150 mg q4w. U pozostałych pacjentów, w przypadku wystąpienia zaostrzenia (PGA  $\geq 2$  i CRP  $\geq 30$  mg/l) po 29. dniu, leczenie również mogło być zintensyfikowane (w sposób niezaślepią). W grupie PLC pacjenci otrzymywali KAN 150 mg q4w, a jeśli na kolejnej wizycie parametry nie poprawiły się dawkę KAN zwiększano do 300 mg lub 4 mg/kg m.c. q4w. W grupie KAN dawkę zwiększano do 300 mg q4w. Pacjenci ci kontynuowali leczenie w sposób niezaślepią.

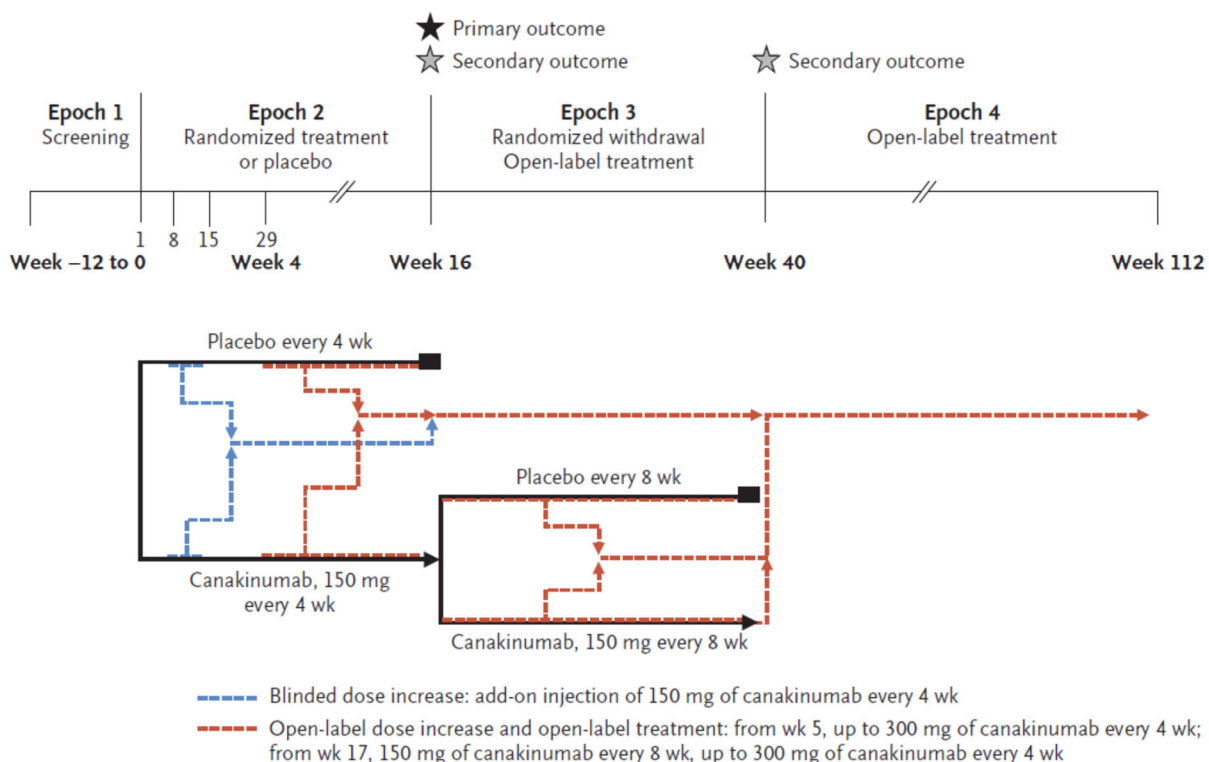
W 3. części badania (faza odstawienia), pacjenci którzy odpowiedzieli na terapię w części 2. (osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy) zostali ponownie zrandomizowani do 2 grup: KAN (150 mg lub 2 mg/kg m.c. u pacjentów z m.c.  $\leq 40$  kg) lub PLC z wydłużonym odstępem pomiędzy iniekcjami (q8w). Pozostali pacjenci kontynuowali niezaślepią terapię KAN. Pacjenci leczeni KAN q8w, u których

doszło do zaostrzenia w dowolnym momencie 3. części badania, wracali na terapię KAN podawaną co 4 tyg. Pacjenci przyjmujący PLC, u których zaobserwowano zaostrzenie choroby w ciągu pierwszych 8 tygodni 3. części badania mogli w sposób niezaślepiiony przejść na KAN w dawce 150 mg q4w, natomiast w przypadku zaostrzenia, które wystąpiło po 8 tygodniach – KAN w dawce 150 mg q8w. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie choroby mogli przyjmować zwiększoną dawkę KAN do maksymalnie 300 mg q4w. Czas trwania 3. części badania zaplanowano na 24 tyg.

W 4. części, wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania przyjmowali niezaślepioną terapię KAN przez okres 72 tygodni. Pacjenci leczeni wcześniej PLC, którzy nie doświadczyli zaostrzenia w części 3. otrzymywali KAN w dawce 150 mg lub 2 mg/kg m.c. u pacjentów z m.c.  $\leq 40$  kg w odstępach 8-tygodniowych. Pacjenci leczeni wcześniej KAN kontynuowali terapię w niezmienionym schemacie. W przypadku wystąpienia zaostrzenia możliwe było dostosowanie dawkowania w zależności od wcześniejszego schematu do maksymalnej dawki 300 mg q4w.

Pełny schemat badania przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

**Rysunek 3.**  
**Schemat badania CLUSTER**



Randomizacji w 2. i 3. części badania dokonano w schemacie 1:1 z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi oraz ze stratyfikacją względem rodzaju choroby, przez co zapewnione zostało również ukrycie kodu alokacji. Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie – zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze, osoby oceniające rezultaty leczenia i analitycy danych. Zastosowano prawidłową metodę zaślepienia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako ustąpienie wyjściowej choroby w 15. dniu badania (PGA <2 i redukcja CRP  $\geq 70\%$  w stosunku do *baseline*) i brak nowego zaostrzenia choroby do 16 tyg. (zaostrzenie zdefiniowane jako PGA  $\geq 2$  i CRP  $\geq 30$  mg/l). Ponadto w badaniu oceniano odsetek pacjentów z PGA <2, poziomem CRP  $\leq 10$  mg/l, poziomem SAA  $\leq 10$  mg/l, aktywność choroby mierzoną za pomocą AIDAI, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa. Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi (*superiority*) KAN względem PLC w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku

W części 2. badania uczestniczyło łącznie 181 pacjentów, w tym 63 z crFMF, 72 z HIDS/MKD oraz 46 z TRAPS. Wcześniejsze leczenie biologiczne przyjmowało 11–36% pacjentów, przy czym w badaniu nie podano informacji na temat rodzaju terapii. Charakterystyki wyjściowe w poszczególnych grupach były porównywalne.

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania oraz skróconą charakterystykę pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 7, Tabela 8). Szczegółowe informacje na temat badania (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.1.1 oraz D.1.1).

#### 4.1.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ANA

**Ben-Zvi 2017** [24, 25] to jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ANA w porównaniu z PLC u pacjentów z crFMF. Do badania kwalifikowali się dorośli pacjenci w wieku 18–65 lat, u których FMF zdiagnozowano zgodnie z kryteriami Tel Hashomer oraz, u których stwierdzono brak skuteczności terapii kolchicyną w dawce 2–3 mg/dzień lub, jeśli wspomniana dawka nie była tolerowana, dopuszczano również pacjentów z niepowodzeniem terapii niższymi dawkami kolchicyny (1,5 mg/dzień). Pacjenci przyjmujący wcześniej terapię blokerami IL-1 nie zostali uwzględnieni w badaniu.

Pacjenci włączeni do badania zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup – ANA lub PLC. ANA podawana była podskórną w dawce 100 mg/dobę. W trakcie badania pacjenci nadal otrzymywali leki, które przyjmowali przed badaniem, w tym kolchicynę. Leki przeciwbólowe stosowane przed rekrutacją były dozwolone w razie potrzeby, ale ich stosowanie było monitorowane.

Randomizacja została przeprowadzona w schemacie 1:1 ze stratyfikacją względem płci, nie podano bardziej szczegółowych informacji na temat zastosowanej metody randomizacji. Przypisanie do grup oparte było na wcześniej ustalonym kluczu, nieznanym zarówno badaczom, jak i pacjentom, ustalonym przez zewnętrzną firmę, co zapewniło prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, jednak nie podano informacji na temat metody zaślepienia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była całkowita liczba zaostrzeń chorobowych obserwowana w okresie badania, dostosowana do czasu uczestnictwa pacjenta w badaniu (liczba ataków / pacjenta / miesiąc), jak również liczba pacjentów doświadczających średnio <1 zaostrzenie choroby w ciągu miesiąca. Do pozostałych ocenianych punktów końcowych należały: liczba zaostrzeń z uwzględnieniem jego umiejscowienia, poziom markerów ostrej fazy, zażywanie środków przeciwbólowych, jakość życia, odpowiedź na leczenie ocenianą za pomocą narzędzia FMF50 oraz profil bezpieczeństwa. W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego testowano hipotezę *superiority* ANA względem PLC. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji.

Łącznie w badaniu uczestniczyło 25 pacjentów, 12 w grupie ANA i 13 w grupie PLC. Średni wiek chorych wynosił 37 lat. Charakterystyki wyjściowe w poszczególnych grupach były porównywalne. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn.

Ocenę wiarygodności badania oraz skróconą charakterystykę pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 7, Tabela 8). Szczegółowe informacje na temat badania (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.1 oraz D.1).

**Tabela 7.**  
**Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla KAN i ANA w skali Cochrane (RoB2)**

Akronim badania	Ryzyko oceny badań					Podsumowanie
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
<b>Badania dla KAN</b>						
<b>REMITTER (cz. 2)</b>	PZ	N	N	N	PZ	PZ
<b>CLUSTER (cz. 2)</b>	N	N	N	N	N	N
<b>ANA</b>						
<b>Ben-Zvi 2017</b>	N	N	PZ	N	PZ	PZ

**W** – wysokie; **N** – niskie; **PZ** – pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny;

Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3: Kompletność danych;

Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

Tabela 8.  
Charakterystyka badań RCT

Badanie	Zespół	Ramię	Metodyka	Populacja	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Średni wiek [lata]	% kobiet	% pacjentów wcześniej leczonych		Epizody gorączki / rok [średnia]			
									KAN	ANA				
<b>Badania dla KAN</b>														
REMITTER [9–14]	CAPS	cz 1.	KAN	OL	Wiek 4–75 lat, CAPS z mutacją <i>NLRP3</i>	8 tyg.	35	34	71	26	49	bd		
		cz 2.	KAN	RCT, DB										
			PLC											
		cz 3.	KAN	OL									min. 16 <sup>b</sup> tyg.	31
CLUSTER [15–22] <sup>c</sup>	crFMF	KAN	RCT, DB / OL <sup>d</sup>	Wiek ≥2 lata, typ 1 FMF, obecność ≥1 mutacji <i>MEFV</i>	112 tyg. <sup>e</sup>	31	23	45	23 <sup>f</sup>	27,9				
		PLC									32	22	47	25 <sup>f</sup>
	HIDS/MKD	KAN		Wiek ≥2 lata, genetyczne lub enzymatyczne rozpoznanie HIDS/MKD		37	13	65	24 <sup>f</sup>	15,0				
		PLC									35	14	54	11 <sup>f</sup>
	TRAPS	KAN		Wiek ≥2 lata, zespół TRAPS z mutacją genu <i>TNFRSF1A</i>		22	21	45	36 <sup>f</sup>	9,2				
		PLC									24	24	54	33 <sup>f</sup>
	<b>Badania dla ANA</b>													
	Ben-Zvi 2017 [24, 25]	crFMF		ANA		RCT, DB	Wiek 18–65 lat, crFMF, ≥2 mutacje <i>MEFV</i>	4 mies.	12	38	58	0	0	Bd <sup>g</sup>
PLC			13	36	54									

DB – faza podwójnie zaślepiąca; OL – faza niezaślepiąca

a) Pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby, wcześniej rozpoczęli 3 część badania (w momencie wystąpienia zaostrzenia); b) Pacjenci przyjmowali KAN co 8 tyg. do osiągnięcia pełnego okresu badania wynoszącego 48 tyg.; c) w badaniu CLUSTER podano jedną charakterystykę wyjściową pacjentów, bez podziału na części. W części 3 i 4 badania stosowano terapię niezgodnie z ChPL; d) Część 2 i 3 – RCT, DB, część 4 – OL; e) Część 2 badania – 16 tyg., część 3 – 24 tyg., część 4 – 72 tyg.; f) Brak szczegółowych informacji. Podano wyłącznie odsetek pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie biologiczne; g) Średnia (SD) liczba zaostrzeń choroby na miesiąc: 4,6 (4,3); h) Średnia (SD) liczba zaostrzeń choroby na miesiąc: 5 (2,5).

## 4.2. Badania eksperymentalne – nRCT

Odnaleziono łącznie 11 badań eksperymentalnych bez randomizacji oceniających skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA w leczeniu pacjentów z autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych, w tym:

- 9 badań dla KAN uwzględniających pacjentów z zespołami:
  - CAPS/NOMID (5 badań),
  - TRAPS (1 badanie),
  - HIDS/MKD (1 badanie),
  - crFMF (2 badania),
- 2 badania dla ANA uwzględniające wyłącznie pacjentów z zespołem CAPS, w tym:
  - NOMID (1 badanie),
  - FCAS (1 badanie).

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę odnalezionych prac wraz z zestawieniem tabelarycznym (Tabela 9), natomiast szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.2 oraz D.2)

### 4.2.1. Badania oceniające skuteczności i bezpieczeństwo KAN

**Brogan 2019** [40–42] to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii KAN u pacjentów z CAPS, składające się z dwóch faz: badania podstawowego i fazy przedłużonej. W badaniu uwzględniano 17 pacjentów z rozpoznany FCAS (N = 1), MWS (N = 12) lub CINCA/NOMID (N = 4) z medianą wieku 31 mies. [1-59 mies.] (z m.c.  $\geq 2,5$  kg) z potwierdzoną mutacją *NLRP3*. Sześciu pacjentów (35%) włączonych do badania było w wieku  $< 2$  lata (co wykracza poza wskazanie z ChPL). Zarówno w badaniu podstawowym jak i fazie przedłużonej pacjenci przyjmowali KAN w dawce 2 mg/kg s.c. q8w. Pacjenci bez całkowitej odpowiedzi po pierwszej dawce oraz ci, u których wystąpiło zaostrzenie przed podaniem kolejnej iniekcji kwalifikowali się do stopniowego zwiększania dawki (kolejno 4, 6, 8 mg/kg). W przypadku pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami IL-1 oraz dla pacjentów z NOMID, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zaostrzenia, dawka początkowa wynosiła 4 mg/kg q8w. Okres interwencji w badaniu podstawowym wynosił 56 tyg. natomiast w fazie przedłużonej 6–24 mies. (do momentu uzyskania łącznego okresu leczenia wynoszącego 152 tyg.). W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami IL-1, ANA lub rilonaceptem, pod warunkiem, że przerwali terapię przed rozpoczęciem badania i mieli aktywną postać choroby, przy czym nie podano informacji na temat odsetka pacjentów stosujących wyjściowo takie leczenie. Pierwszorzędownym punktem końcowym 56-tygodniowego badania podstawowego był odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie. Z kolei głównym punktem końcowym fazy przedłużonej był odsetek pacjentów bez nawrotu choroby. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn.



Badanie uzyskało 7 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Imagawa 2013** [33–35] to wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN u pacjentów z CAPS, składające się z 2 części: badania podstawowego i fazy przedłużonej. W badaniu uwzględniono 19 pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat z kliniczną diagnozą MWS (N = 7) lub CINCA/NOMID (N = 12). Pacjenci przyjmowali KAN w dawce 150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c.  $\leq 40$  kg. W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali (bądź nie utrzymali) pełnej odpowiedzi zezwolono na stopniowe zwiększanie dawki KAN do dawki maksymalnej 600 mg (lub 8 mg/kg), natomiast u pacjentów, u których utrzymanie odpowiedzi nie było możliwe po zastosowaniu maksymalnych dawek KAN, dopuszczono możliwość skrócenia okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. Okres interwencji w badaniu podstawowym wynosił 24 tyg., natomiast w fazie przedłużonej – 22 mies. Ponad 50% pacjentów przyjmowało wcześniej terapię ANA. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów bez nawrotu choroby w 24 tyg. obserwacji. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Badanie uzyskało 7 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Kuemmerle-Deschner 2011** [28, 29] to wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN u pacjentów z CAPS. W badaniu uczestniczyło 34 pacjentów z klinicznym obrazem CAPS w wieku 4–75 lat, z mutacją *NLRP3*, którzy wymagali interwencji medycznej. W publikacji uwzględniono wyłącznie dane 7 pacjentów pediatrycznych z MWS (N = 5) i CINCA/NOMID (N = 2). Pacjenci przyjmowali pojedynczą dawkę KAN w wysokości 150 mg s.c. lub 2 mg/kg m.c. w przypadku, gdy m.c. była  $\leq 40$  kg. Pacjenci, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi w okresie 7 dni od podania pierwszej dawki KAN otrzymali terapię ratunkową w postaci KAN 5 lub 10 mg/kg i.v. Terapia ratunkowa mogła być podawana przy każdym zaostrzeniu choroby. Kolejne dawki KAN (w postaci dożylniej) były przyjmowane w chwili wystąpienia zaostrzenia, co odpowiada schematowi leczenia doraźnego – niezgodnego ze schematem uwzględnionym w ChPL. W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki uzyskane po podaniu pierwszej dawki leku s.c.. Okres interwencji w badaniu wynosił 52 tyg. Większość pacjentów (86%) przyjmowało wcześniej terapię ANA. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas do wystąpienia zaostrzenia choroby po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Badanie uzyskało 8 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Kuemmerle-Deschner 2011a** [30–32] to wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN u pacjentów z CAPS. W badaniu uwzględniono 166 pacjentów z FCAS (N = 30), MWS (N = 103), CINCA/NOMID (N = 32) w wieku  $\geq 3$  lat. Pacjenci przyjmowali KAN w dawce 150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w, w przypadku, gdy m.c. wynosiła  $\leq 40$  kg. U pacjentów z utrzymującymi się objawami chorobowymi dawkę KAN zwiększano do maksymalnie 600 mg (lub 8 mg/kg) i/lub zmniejszano odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami. Okres



interwencji w badaniu wynosił 24 mies. Pacjenci mogli być wcześniej leczeni inhibitorami IL-1, pod warunkiem, że przeszli co najmniej 1-dniowy okres wymywania w przypadku terapii ANA i 8-tygodniowy okres wymywania u pacjentów leczonych innymi lekami z tej grupy. Ponad 30% pacjentów przyjmowało wcześniej terapię KAN. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z AE, SAE, zgonem, przerwaniem leczenia z powodu AE, infekcjami lub reakcją w miejscu wstrzyknięcia. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Jakość metodologiczną badania oceniono na 8 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Sibley 2015** [26, 27] to jednoośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN u pacjentów z CAPS. Pacjenci zostali zrekrutowani z trwającego badania eksperymentalnego, w którym przyjmowali ANA (badanie to, o akronimie Goldbach-Mansky 2006, zostało uwzględnione w niniejszej analizie oraz opisane w rozdz. 4.2.2). Do badania zakwalifikowano 6 pacjentów z NOMID w wieku  $\geq 2$  lat, u których początek choroby wystąpił co najmniej w 6. miesiącu życia, oraz u których obserwowano co najmniej 2 objawy związane z chorobą: typowa wysypka skórna, zajęcia OUN oraz typowe zmiany w obrazie RTG (przerost nasady kości lub rzepki). Badanie przerwano w dniu 17 lutego 2011 r. ze względu na przedłużającą się rekrutację pacjentów z ciężką postacią NOMID, brak zamiaru rozbudowania badania o dodatkowe ośrodki i brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Pierwszych trzech zrekrutowanych pacjentów przyjmowało KAN w dawce 150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w (gdy m.c.  $\leq 40$  kg), u kolejnych pacjentów dawka początkowa wynosiła 300 mg s.c. q8w lub 4 mg/kg m.c. q8w (gdy m.c.  $\leq 40$  kg). W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie do 15. dnia od podania pierwszej dawki, podawano drugą dawkę o tej samej wysokości, a dawkę podtrzymującą zwiększano do 600 mg q8w (lub 8 mg/kg). W przypadku uzyskania odpowiedzi do dnia 15. dawki nie zmieniano, aż do wystąpienia zaostrzenia. W chwili nawrotu objawów u tych chorych podawano dodatkową dawkę 450 mg (lub 6 mg/kg), a dawkę podtrzymującą zwiększano do 450 mg q8w (lub 6 mg/kg). Jeśli stosowana dawka KAN nadal była niewystarczająca pacjent mógł otrzymać dawkę 600 mg (lub 8 mg/kg) i kolejne dawki podtrzymujące 600 mg (lub 8 mg/kg) q8w lub q4w. Okres interwencji w badaniu wynosił 24 mies. Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu przyjmowali wcześniej terapię ANA. Ze względu na poważne zaostrzenie choroby w chwili zaprzestania leczenia ANA, okres wymywania ANA wynosił 6 do 48 godz. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby w 6 miesiącu leczenia. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Badanie uzyskało 6 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Gattorno 2017** [38, 39] to wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy II zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii KAN u pacjentów z TRAPS. Badanie składało się z 3 części:

- Okresu leczenia, w którym pacjenci przyjmowali KAN w dawce 150 mg s.c. q4w lub 2 mg/kg m.c. q4w u pacjentów o m.c.  $\leq 40$  kg. Jednorazowe zwiększenie dawki do 300 mg (lub 4 mg/kg)

było dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w 8. dniu od podania pierwszej dawki KAN. Okres interwencji w tej fazie trwał 4 mies.

- Fazy odstawienia, w której pacjenci zaprzestawali przyjmowania KAN, zaś w przypadku wystąpienia zaostrzenia ponownie otrzymywali KAN w dawce zgodnej z ostatnią przyjętą dawką w fazie leczenia. Po dwóch tyg. od otrzymania iniekcji KAN pacjenci kończyli uczestnictwo w tej fazie przechodząc do fazy następnej. Okres obserwacji w tej fazie wynosił maksymalnie 5 miesięcy.
- Fazy przedłużonej, uwzględniającej wszystkich pacjentów – zarówno tych, którzy ukończyli pełny okres obserwacji w fazie wycofania, jak i tych, którzy zakończyli ją wcześniej ze względu na wystąpienie zaostrzenia. Pacjenci otrzymywali KAN w dawce stosowanej w pierwszej fazie leczenia. W trakcie trwania fazy przedłużonej, na podstawie uzyskanych danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych, wydłużono interwały pomiędzy kolejnymi podaniami KAN z q4w na q8w. Okres interwencji w tej fazie wynosił 24 mies.

Większość pacjentów było wcześniej leczonych lekami biologicznymi, 65% chorych przyjmowało wcześniej ANA, zaś 30% etanercept. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 4$  lat z kliniczną diagnozą aktywnego lub nawracającego TRAPS oraz z potwierdzoną mutacją *TNFRSF1A*, u których obserwowano  $>6$  epizodów zaostrzenia choroby rocznie, trwających  $\geq 8$  dni (dotyczy okresu sprzed leczenia efektywną terapią biologiczną). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą/niecałkowitą odpowiedź na leczenie w 15. dniu od przyjęcia pierwszej dawki KAN. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Badanie uzyskało 7 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Arostegui 2017** [45, 46, 113] to wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy II zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii KAN u pacjentów z HIDS/MKD. Badanie składało się z 3 części:

- Fazy leczenia, w której pacjenci przyjmowali KAN w dawce 300 mg s.c. q6w lub 4 mg/kg m.c. q6w u pacjentów o m.c.  $\leq 40$  kg. Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie przed 4. tyg. badania otrzymali dodatkową dawkę KAN 150 mg (lub 2 mg/kg), zaś dawka podtrzymująca została zwiększona do 450 mg (lub 6 mg/kg) q6w. Pacjenci, u których zaostrzenie choroby wystąpiło pomiędzy 5. a 6. tyg. otrzymali terapię ratunkową w postaci NLPZ lub GKS, zaś dawka podtrzymująca KAN została zwiększona do 450 (lub 6 mg/kg) q6w. Okres interwencji w tej części badania wynosił 6 mies.
- Fazy odstawienia, w której pacjenci zaprzestawali przyjmowania KAN aż do momentu wystąpienia zaostrzenia. W chwili wystąpienia zaostrzenia pacjenci przechodzili do kolejnej fazy badania. Okres obserwacji w tej fazie wynosił maksymalnie 6 mies.
- Fazy przedłużonej, w której pacjenci ponownie otrzymywali terapię KAN w dawce stosowanej na koniec pierwszej fazy leczenia. Okres interwencji wynosił 24 mies.

Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi, w tym 78% chorych przyjmowało wcześniej ANA, zaś 22% etanercept. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat ze zdiagnozowanym HIDS (diagnoza na podstawie identyfikacji białelicznych mutacji *MVK*). Pacjenci w historycznym okresie 6 mies. (okres sprzed leczenia lekami biologicznymi) musieli doświadczać  $\geq 3$  ciężkich zaostrzeń choroby przebiegających z gorączką, trwających co najmniej 4 dni. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby w 6-miesięcznym okresie leczenia względem historycznego okresu sprzed leczenia lekami biologicznymi. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Badanie uzyskało 7 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Gul 2015** [36, 37] to pilotażowe, jednośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii KAN u pacjentów z crFMF. Do badania zakwalifikowano 13 pacjentów w wieku 12–75 lat, u których stwierdzono aktywną postać FMF zdiagnozowanej zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, pomimo stosowania najwyższej tolerowanej dawki kolchicyny. Badanie składało się z 30-dniowej fazy wstępnej *run-in*, w której pacjenci byli obserwowani pod kątem wystąpienia zaostrzenia. Chorzy, którzy mieli co najmniej 1 atak w trakcie tej fazy byli włączani do kolejnej 30-dniowej fazy, w której otrzymywali pierwszą dawkę KAN w chwili wystąpienia pierwszego ataku w trakcie trwania drugiej fazy. Okres leczenia rozpoczynał się w momencie otrzymania pierwszej dawki KAN i obejmował podanie 3 iniekcji KAN w dawce 150 mg w odstępach 4-tygodniowych. Dawka KAN mogła być zwiększona do 300 mg w sytuacji wystąpienia zaostrzenia pomiędzy pierwszą a drugą dawką. Pacjenci mogli kontynuować wcześniejszą terapię kolchicyną w dawce 1,5–2,0 mg/dzień. Po zakończeniu 12-tygodniowego okresu leczenia pacjenci byli obserwowani przez kolejne 2 miesiące lub do momentu wystąpienia ataku. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją częstości zaostrzeń choroby dostosowanej do czasu (84 dni). W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Jakość metodologiczną badania oceniono na 6 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Brik 2014** [43, 44] to wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania KAN u pacjentów z crFMF. Do badania zakwalifikowano 15 pacjentów w wieku 4–20 lat z rozpoznaną FMF typu 1, zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer. Pacjenci kwalifikujący się do badania musieli doświadczać  $\geq 3$  ostrych ataków FMF w ciągu ostatnich 3 mies. pomimo terapii kolchicyną w dawce  $\geq 1$ –2 mg/dzień przyjmowaną przez  $\geq 3$  mies. Badanie składało się z 30-dniowej fazy *run-in*, w której pacjenci byli obserwowani pod kątem wystąpienia ataku. Chorzy, którzy w tej fazie doświadczyli co najmniej 1 zaostrzenia kwalifikowali się do dalszej części badania – fazy leczenia KAN. W chwili wystąpienia kolejnego ataku pacjenci rozpoczynali terapię KAN w dawce 2 mg/kg s.c. (maks. 150mg) q4w. W przypadku wystąpienia ataku pomiędzy 1. a 29. dniem od przyjęcia pierwszej iniekcji dawka KAN była podwajana (4 mg/kg, maks. 300 mg). Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie stabilnej dawki kolchicyny. Okres interwencji w badaniu wynosił 86 dni, następnie pacjenci byli obserwowani przez kolejne 2 miesiące lub do momentu wystąpienia ataku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją częstości zaostrzeń choroby w okresie trwania leczenia względem okresu przed rozpoczęciem leczenia. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Badanie oceniono na 7 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

#### 4.2.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ANA

**Goldbach-Mansky 2006** [47–51] to jednośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy I i II mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii ANA u pacjentów z ciężką postacią CAPS (NOMID).

Badanie zostało przeprowadzone w centrum klinicznym NIH (ang. *National Institutes of Health Clinical Center*) w Stanach Zjednoczonych i w chwili pierwszych publikacji wyników było wciąż otwarte na rekrutację. Pierwsza publikacja, Goldbach-Mansky 2006, uwzględnia wyniki 18 pacjentów zrekrutowanych pomiędzy wrześniem 2003 a lipcem 2004 i obejmuje 6-miesięczny okres obserwacji. Kolejna, Sibley 2012, obejmuje 26 pacjentów zrekrutowanych pomiędzy wrześniem 2003 a kwietniem 2010, którzy ukończyli 36- i 60-miesięczny okres obserwacji. Dodatkowo w pracy Kullenberg 2016 przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa, w której uwzględniono dane 43 pacjentów.

Pierwotnie w planie badawczym zaplanowano przeprowadzenie 3 faz:

- Fazy leczenia, w której pacjenci przyjmowali ANA w dawce 1 mg/kg/d przez 1 mies. W przypadku braku poprawy istniała możliwość stopniowego zwiększenia dawki o 0,5–1 mg/kg/d. Okres leczenia wynosił 3 mies.
- Fazy odstawienia, w której pacjenci zaprzestawali leczenia ANA aż do momentu wystąpienia zaostrzenia, zaś w przypadku jego braku faza ta trwała 7 dni. Ze względu na ciężkość zaostrzeń – w tym zapalenie osierdzia u 1 chorego, nacieki rogówki u 3 chorych i zapalenie błony naczyniowej oka u 2 – oraz istotność wyników uzyskanych u pierwszych 11 chorych, komisja bioetyczna NIH zaleciła przerwanie tej fazy badania.
- Fazy przedłużonej, w której wznowiano terapię ANA w schemacie zgodnym z pierwszą fazą leczenia. Okres interwencji wynosił 24 mies.

Początkowo maksymalną dozwoloną dawką ANA było 2 mg/kg/d, następnie w grudniu 2004 zwiększono ją do 3 mg/kg/d oraz do 5 mg/kg/d w maju 2007. Ostatecznie dozwoloną maksymalną dawką ANA było 10 mg/kg/d.

Do badania kwalifikowano pacjentów, u których stwierdzono co najmniej 2 objawy spośród wymienionych: typowa dla NOMID wysypka skórna (wysypka pokrzywkowa), zajęcie OUN, zmiany przerostowe nasady kości lub rzepki w obrazie RTG. Wszyscy pacjenci mieli aktywną postać choroby pomimo terapii NLPZ i przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi chorobę lub GKS. Leczenie biologiczne etanerceptem przyjmowało 17% i 12% chorych uwzględnionych odpowiednio w publikacji

Glodbach-Mansky 2006 i Sibley 2012. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana wartości sumarycznego wyniku nasilenia objawów raportowanych w dzienniku (DSSS, ang. *Diary Symptom Sum Score*) uwzględniającego gorączkę, wysypkę, bóle stawów, wymioty oraz bóle głowy, względem wartości wyjściowych oraz zmiana laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego (w tym CRP oraz SAA). W publikacji podano informację na temat utraty z badania, przy czym nie omówiono przyczyn. Badanie uzyskało 7 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Ross 2008** [52] to jednośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii ANA u pacjentów z FCAS. Do badania włączono 8 spokrewnionych pacjentów, u których zdiagnozowano długotrwały FCAS z mutacją genu *L307P*. Przed włączeniem do badania pacjenci musieli doświadczać objawów chorobowych co najmniej 4 razy w tygodniu niezależnie od pory roku o nasileniu utrudniającym wykonywanie czynności życia codziennego lub ograniczającym radość z życia. Pacjenci nie byli leczeni wcześniej żadnymi inhibitorami IL-1. Terapia ANA podawana była w dawce 100 mg/dzień s.c. przez okres 4 tyg. Następnie pacjentów obserwowano przez kolejne 2 tygodnie. Po 4 i 16 miesiącach od zakończenia badania z pacjentami przeprowadzono konsultacje telefoniczne w celu sprawdzenia, czy pacjenci kontynuują terapię ANA w ramach rzeczywistej praktyki. W badaniu ocenie podlegały: zmiana nasilenia objawów raportowanych przez pacjenta, reakcja po ekspozycji na niską temperaturę otoczenia, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego oraz jakość życia i profil bezpieczeństwa. W publikacji nie podano informacji na temat utraty z badania. Badanie uzyskało 4 punktów w skali NICE. Skróconą charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Skrócona charakterystyka badań nRCT

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	N	OI	NICE
<b>Badania dla KAN</b>						
<b>Brogan 2019 [40–42]</b>	W, otwarte, jednoramienne, fazy III	CAPS	2-8 mg/kg s.c. q8w	17 <sup>a</sup>	152 tyg.	7
<b>Imagawa 2013 [33–35]</b>	W, otwarte, jednoramienne, fazy III	CAPS	150-600 mg s.c. lub 2-8 mg/kg s.c. q8w	19	22 mies.	7
<b>Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]</b>	W, otwarte, jednoramienne, fazy II	CAPS	Podanie jednorazowe: 150 mg s.c. lub 2 mg/kg <sup>b</sup>	34 <sup>c</sup>	52 tyg.	8
<b>Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]</b>	W, otwarte, jednoramienne fazy III	CAPS	150-600 mg s.c. lub 2-8 mg/kg s.c. q8w	166	24 mies.	8
<b>Sibley 2015 [26, 27]</b>	J, otwarte, jednoramienne, fazy III	NOMID	150-600 mg s.c. lub 2-8 mg/kg s.c. q8w	6	24 mies.	6
<b>Gül 2015 [36, 37]</b>	J, otwarte, jednoramienne, fazy II	crFMF	150-300 mg s.c. q4w	13	12 tyg. (+2 mies. FU)	6
<b>Brik 2014 [43, 44]</b>	W, otwarte, jednoramienne, fazy II	crFMF	2-4 mg/kg s.c. (maks. 150-300 mg) q4w	15	86 dni (+2 mies. FU)	7
<b>Gattorno 2017 [38, 39]</b>	W, otwarte, jednoramienne, fazy II	TRAPS	150-300 mg s.c. lub 2-4 mg/kg s.c. q4w lub q8w	20	33 mies.	7

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	N	OI	NICE
<b>Arostegui 2017 [45, 46]</b>	W, otwarte, jednoramienne, fazy II	HIDS/MKD	300-450 mg s.c. lub 4-6 mg/kg s.c. q6w	9	36 mies.	7
<b>Badania dla ANA</b>						
<b>Golbach-Mansky 2006 [47-51]</b>	J, otwarte, jednoramienne fazy I i II	NOMID	1-10 mg/kg/dzień	43	60 mies.	7
<b>Ross 2008 [52]</b>	J, otwarte, jednoramienne	FCAS	100 mg/dzień	8	4 tyg. (+2 tyg. FU)	4

Dawkowanie zgodne z ChPL, dawkowanie inne niż to wskazane w ChPL, W – wieloośrodkowe, J – jednoośrodkowe

a) 6 pacjentów w wieku <2 lat; b) Pacjenci mogli stosować terapię ratunkową KAN i.v.; w analizach uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące pierwszego podania leku; c) Wyniki dostępne dla 7 pacjentów pediatrycznych.

## 4.3. Badania RWD

### 4.3.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA

Odnaleziono łącznie 22 badania RWD, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA w leczeniu pacjentów z autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych, w tym:

- 4 badania uwzględniające pacjentów z CAPS (Caorsi 2013, Hentgen 2020, Rossi-Semerano 2015, Kuemmerle-Deschner 2013 oraz Vitale 2016);
- 5 badań uwzględniające pacjentów z TRAPS (Hentgen 2020, Rossi-Semerano 2015, Vitale 2016, Vitale 2021 oraz Gaggiano 2021);
- 4 badania uwzględniające pacjentów z HIDS/MKD (Deshaves 2018, Galeotti 2012, Hentgen 2020 oraz Rossi-Semerano 2015), oraz
- 16 badań obejmujących pacjentów z FMF (Akar 2018, Atas 2021, Cetin 2014, Druyan 2021, Eroglu 2015, Hentgen 2020, Kehribar 2021, Kohler 2018, Kucuksahin 2016, Kurt 2020, Ozcahar 2016, Sahin 2020, Ugurlu 2020a, Rossi-Semerano 2015, Sag 2020 oraz Vitale 2016). Praktycznie wszystkie badania dotyczyły pacjentów z crFMF, z wyjątkiem badań Akar 2018 (w którym 84% pacjentów miało crFMF), Atas 2021 (w którym u 67% przyczyną rozpoczęcia terapii inhibitorami IL-1 był crFMF oraz u 27% amyloidoza / białkomocz) oraz badania Ugurlu 2020a (w którym oceniano pacjentów z FMF powikłanym amyloidozą).

Dwa spośród włączonych badań miało kierunek prospektywny (Kohler 2018 oraz Kuemmerle-Deschner 2013), 2 prospektywno-retrospektywny (Sahin 2020 i Druyan 2021), pozostałe miały charakter retrospektywny. Jedenaście badań stanowiło próby wieloośrodkowe, kolejne jedenaście było prowadzonych w jednym ośrodku. Badania uwzględniały od 7 do 172 pacjentów z przedmiotowymi zespołami gorączek autozapalnych. Łącznie badania obejmowały 108 pacjentów z CAPS, 101 z TRAPS, 42 z HIDS/MKD oraz 696 z FMF. W badaniach terapią KAN leczonych było 378 chorych, zaś terapią ANA 776 pacjentów. W warunkach rzeczywistej praktyki część pacjentów była leczonych zarówno jednym, jak i drugim lekiem stąd podana liczba pacjentów na poszczególnych terapiach nie sumuje się. Zmiana terapii z ANA na KAN lub odwrotnie spowodowana była różnymi czynnikami, w tym brakiem/utrata skuteczności leczenia, AE, preferencjami chorego/opiekuna.



Pomimo iż w badaniach opisano wyniki dla kohorty ANA i KAN badania te nie miały charakteru porównawczego.

W przypadku pacjentów z zespołem CAPS tylko w jednym badaniu (Rossi-Semerano 2015) schemat dawkowania KAN i ANA był zgodny ze schematem zarejestrowanym na terenie Unii Europejskiej, tj.:

- dla KAN: 150–600 mg q8w i 2–8 mg/kg q8w w przypadku chorych  $\leq 40$  kg;
- dla ANA: 100 mg/dzień lub 1–2 (max 8) mg/kg/dzień.

W pozostałych badaniach obserwowano indywidualne podejście do schematu dawkowania. W badaniu Hentgen 2020 6% pacjentów z CAPS było leczonych niższymi dawkami KAN niż zalecane w ChPL, 44% wymagało zintensyfikowania dawkowania (nie podano informacji czy wysokość dawek wykraczała poza zalecane w ChPL), zaś w przypadku ANA wszyscy chorzy otrzymywali standardową dawkę leku. W badaniu Vitale 2016 nie podano informacji na temat schematów dawkowania w zależności od zespołu chorobowego, stąd nie da się jednoznacznie określić, czy pacjenci byli leczeni zgodnie z zaleceniami z ChPL. Wiadomo natomiast, że 39% chorych było leczonych KAN w dawce 150 mg q8w, 18% w schemacie 150 mg q4w, 10% w schemacie 150 mg q6w, zaś 11% w schemacie 4-5 mg/kg q4w. Dodatkowo inne dawkowanie zostało zastosowane u 4 (4%) pacjentów: 1–4 mg/kg q4w, 2 mg/kg q8w oraz 300 mg q4w. Z kolei wysokość dawki ANA wahała się od 30 mg/dzień do 200 mg/dzień (1–2 mg/kg/dzień) u dorosłych oraz 2–4 mg/kg/dzień u dzieci. W pracy Caorsi 2013 pacjenci rozpoczynali terapię od standardowej dawki KAN (150 mg lub 2 mg/kg q8w), w trakcie badania w zależności od indywidualnej odpowiedzi dawka była dostosowywana. Ostatecznie zakres podawanych dawek KAN wynosił 60–300 mg w odstępach q4w–q10w – 4 pacjentów pozostało na schemacie podawania q8w, u 2 zmniejszono interwały na q7w, u 4 na q6w, u 1 na q5w oraz u 1 na q4w. U jednego chorego ze względu na doskonałą odpowiedź zwiększono odstępy pomiędzy dawkami na q10w, pacjent ostatecznie przeszedł na terapię doraźną. W pracy nie podano informacji na temat dawkowania ANA. W badaniu Kuemmerle-Deschner 2013 zarówno schemat dawkowania KAN, jak i ANA nie odbiegały od uwzględnionego w ChPL, niemniej w przypadku pacjentów leczonych KAN dopuszczano podanie KAN 5 mg/kg i.v. w sytuacji nie osiągnięcia remisji choroby w ciągu 8 dni od rozpoczęcia leczenia.

W przypadku pozostałych zespołów chorobowych, tj. TRAPS, HIDS/MKD, FMF zarejestrowany schemat dawkowania KAN wynosi 150–300 mg q4w lub 2–4 mg/kg q4w. W przypadku ANA, lek posiada rejestrację tylko w zespole FMF, w którym zgodnie z zapisami ChPL powinien być stosowany w dawce 100 mg (u pacjentów  $\geq 50$  kg) lub 1–2 mg/kg (u pacjentów  $< 50$  kg). W analizowanych badaniach, tylko w 6 opisano stosowanie schematu dawkowania KAN i ANA nie wykraczające poza schematy zarejestrowane (Druyan 2021, Gaggiano 2021, Kehribar 2021, Kucuksahin 2016, Kurt 2020, Ugurlu 2020a). W pozostałych obserwowano mniejsze lub większe odstępstwa. W badaniu Akar 2016 większość pacjentów przyjmowała KAN w dawce zgodnej z ChPL (67%, 150 mg q4w), pozostali zaś w odstępach 8-tygodniowych (24%) oraz 12-tygodniowych (9%). W przypadku ANA, większość pacjentów przyjmowało terapię w dawce 100 mg/dzień (96%), natomiast u pozostałych dawka wynosiła 50–300 mg/dzień. W badaniu Deshayes 2018 wszyscy pacjenci przyjmowali KAN w dawce

150 mg, natomiast stosowano różne odstępy pomiędzy iniekcjami, tj. q8w (71%), q6w (14%), q4w (14%). U jednego pacjenta przyjmującego KAN q8w w trakcie leczenia zmniejszono odstęp pomiędzy dawkami do q4w a następnie do q3w. W przypadku pacjenta przyjmującego KAN q4w odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami były wydłużane – najpierw q6w, a następnie q8w. Terapię ANA w tym badaniu wszyscy pacjenci rozpoczęli od dawki 100 mg/dzień. W trakcie leczenia u trzech pacjentów wydłużono okresy między dawkami – 2 pacjentów przyjmowało ANA co drugi dzień, natomiast jeden 2 razy w tyg. W badaniu Eroglu 2015 początkowa dawka KAN wynosiła 150 mg lub 2 mg/kg q8w natomiast ANA – 2 mg/kg/dzień. W trakcie trwania badania u 5 (56%) pacjentów leczonych KAN zmieniono odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami – u dwóch zmniejszono do q4w, natomiast u trzech wydłużono do q12w-q16w. Terapia ANA zmieniona została u 3 (27%) pacjentów – u jednego z nich dawkę ANA zmniejszono do 1 mg/kg/dzień, natomiast u kolejnych dwóch zwiększono (3–5 mg/kg/dzień). W badaniu Galeotti 2012 pacjenci przyjmowali KAN w dawce 2–7 mg/kg q8w. Tylko jeden pacjent przyjmował dawkę 7 mg/kg q4w. W przypadku ANA, dawka była modyfikowana w zależności od odpowiedzi na leczenie. Pacjenci przyjmowali ANA w dawce 1–5 mg/kg/dzień, natomiast u dwóch z nich dawkowanie ANA stopniowo zmniejszono do 3 podań tygodniowo. W badaniu Hentgen 2020 większość pacjentów stosowało dawkę KAN niższą niż określona jako standardowa, tj. niższą niż 150 mg lub 2 ( $\pm 0,5$ ) mg/kg q4w, a konkretnie 100%, 75% i 66% z odpowiednio FMF, TRAPS i HIDS/MKD było leczonych dawkami niższymi niż standardowe. W przypadku ANA dawkami niższymi niż określone jako standardowe (tj. 100 mg/d lub 2 ( $\pm 0,5$ ) mg/kg/d) było leczonych 44% i 75% z odpowiednio FMF i TRAPS, pozostali chorzy przyjmowali lek w standardowych dawkach. W badaniu Ozckar 2016 pacjenci przyjmowali terapię KAN w dawce zgodnej z zapisami ChPL (2-4 mg/kg), przy czym odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami wynosiły 6-8 tyg. Terapię ANA w tym badaniu stosowano zgodnie z zapisami ChPL: 1 mg/kg/dzień (maks. 100 mg/dzień). W badaniu Atas 2021 większość pacjentów (78%) było leczonych KAN w schemacie zgodnym z ChPL, tj. 150 mg q4w, u 11% odstępy pomiędzy podaniami leku zostały wydłużone do 8 tyg., ponadto pojedynczy pacjenci byli leczeni schematem 150 mg q12w, 300 mg q4w oraz 450 mg q4w. W przypadku terapii ANA blisko połowa pacjentów (48%) stosowała schemat 100 mg/dzień, u 23% iniekcje miały miejsce co 2. dzień, u 9% co 3. dzień, z kolei 16% chorych było leczonych doraźnie, pojedynczy pacjenci wymagali leczenia w schemacie 100 mg BID lub 100 mg TID.

Okres interwencji w zależności od badania był różny i wynosił od średnio 4,5 do mediany 52 mies. Ocena wiarygodności w skali NICE wahała się od 4 do 7 punktów. Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne skróconej charakterystyki odnalezionych prac (Tabela 9), natomiast szczegółowe informacje na ich temat (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.3.1 oraz D.3).



**Tabela 10.**  
**Skrócona charakterystyka badań RWD oceniających skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA**

Badanie	Ośrodki, kierunek	Populacja (N pacjentów)	KAN			ANA			NICE
			N	Dawka	OI	N	Dawka	OI	
<b>Hentgen 2020 [53]</b>	W, RETRO	CAPS (N = 18), TRAPS (N = 8), MKD (N = 6), FMF (N = 13)	36	150 mg q8w lub q4w lub 1,5-2,5 mg/kg q8w lub q4w*	202,9 pacjento-lat	25	100 mg/dzień lub 1,5–2,5 mg/kg/dzień*	54 pacjento-lat	7
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	W, RETRO	CAPS (N = 21), TRAPS (N = 3), MKD (N = 12), FMF (N = 14)	11	>40kg 150 mg/q8w; <40kg 2–7 mg/kg/q8w	W zależności od zespołu <sup>a</sup>	47	Dzieci: 1–6 mg/kg/dzień Dorośli: 100 mg/dzień <sup>#</sup>	W zależności od zespołu <sup>a</sup>	6
<b>Vitale 2016 [55]</b>	W, RETRO	CAPS (N = 30), TRAPS (N = 29), FMF (N = 34)	42	150 mg q8w, q4w, q6w lub 1–4 mg/kg q4w, 2 mg/kg q8w, 300 mg q4w	24,5 <sup>b</sup> mies.	71	Dorośli: 30–200 mg/dzień lub 1–2 mg/kg/dzień Dzieci: 2–4 mg/kg/dzień lub 100 mg/dzień	24,3 <sup>b</sup> mies.	7
<b>Caorsi 2013 [56]</b>	W, RETRO	CAPS (N = 13)	13	<100 do 300 mg q4w- q10w	12 mies.	12	20–100 mg/dzień	42 [12–60] <sup>c</sup> mies.	7
<b>Kuemmerle-Deschner 2013 [57]</b>	J, PRO	CAPS: MWS (N = 26)	14	<40kg: 2 mg/kg q8w; ≥40kg: 150 mg q8w <sup>f</sup>	52 [23–110] <sup>c</sup> mies.	12	<40kg: 1–2 mg/kg/dzień ≥40kg: 100 mg/dzień	50 [23–115] <sup>c</sup> mies.	6
<b>Gaggiano 2021 [103]</b>	W, RETRO	TRAPS (N = 19) <sup>j</sup>	4	<40 kg: 2 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150 mg q4w	17 [1-120] <sup>c</sup> mies.	16	<50 kg: 1-2 mg/kg/dzień; ≥50 kg: 100 mg/dzień	17 [1-120] <sup>c</sup> mies.	6
<b>Vitale 2021 [59]</b>	W, RETRO	TRAPS (N = 42)	16	<40 kg: 2 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150 mg q4w; możliwość zwiększenia dawki w przypadku braku poprawy do: <40 kg: 4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 300 mg q4w (94% pacjentów) <sup>m</sup>	27,5 [48,5] <sup>ln</sup>	26	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2-4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień; (92% pacjentów) <sup>m</sup>	27,5 [48,5] <sup>ln</sup>	6
<b>Galeotti 2012 [60]</b>	W, RETRO	HIDS/MKD (N = 11)	6	2–7 mg/kg q4w/ q8w	14 [10–21] <sup>c</sup> mies.	9	1–5 mg/kg/dzień lub 100 mg/dzień	10 [2–72] <sup>c</sup> mies.	7
<b>Deshayes 2018 [61]</b>	W, RETRO	HIDS/MKD (N = 13)	7	150–300 mg q8w, q6w, q4w lub q3w	18 [4–60] <sup>c</sup> mies.	10	100 mg/dzień	16 [3–47] <sup>c</sup> mies.	7

Badanie	Ośrodki, kierunek	Populacja (N pacjentów)	KAN			ANA			NICE
			N	Dawka	OI	N	Dawka	OI	
Akar 2018 [62]	W, RETRO	FMF <sup>e</sup> (N = 172)	21	150 mg q4w, q8w lub q12w	19,6 <sup>d</sup> mies.	151	100 mg/dzień lub 50–300 mg/dzień	19,6 <sup>d</sup> mies.	5
Cetin 2014 [63]	W, RETRO	crFMF (N = 20)	8	150 mg q8w	17,1 <sup>b</sup> mies.	12	100 mg/dzień	16,5 <sup>b</sup> mies.	6
Eroglu 2015 [64]	J, RETRO	crFMF (N = 14)	9	2 mg/kg q4w–q12w	18 <sup>b</sup> mies.	11	1–5 mg/kg/dzień	16 <sup>b</sup> mies.	6
Kohler 2018 [65]	J, PRO	crFMF (N = 31)	2	150 mg q8w	24 <sup>d</sup> mies.	29	100 mg/kg/dzień	24 <sup>d</sup> mies.	7
Kucuksahin 2016 [66]	W, RETRO	crFMF (N = 26)	2	150 mg q4w	4,5 <sup>b</sup> mies.	24	100 mg/dzień	11,7 <sup>b</sup> mies.	6
Kurt 2020 [68]	J, RETRO	crFMF (N = 25)	22	2–4 mg/kg q4w	bd	11	1 mg/kg/dzień	29 [8–60] <sup>c</sup> mies.	5
Şahin 2020 [70]	J, PRO-RETRO	crFMF (N = 65)	24	150 mg q8w	8 [3–25] <sup>c</sup> mies.	41	100 mg/dzień	6 [3–30] <sup>c</sup> mies.	6
Ugurlu 2020a [71]	J, RETRO	FMF pow kląsy amyloidozą (N = 40) <sup>g</sup>	19	150 mg q4w	26 <sup>b,d</sup> mies.	36	100 mg/dzień	26 <sup>b,d</sup> mies.	6
Sag 2020 [72]	J, RETRO	crFMF (N = 40)	28	2 mg/kg q8w (max 150 mg)	3,9 (2,0) <sup>b</sup> lat	34	2 mg/kg/dzień (max 100 mg/dzień)	3,9 (2,0) <sup>b</sup> lat	4
Ozcakar 2016 [69]	J, RETRO	crFMF (N = 7)	3	2–4 mg/kg q6w–q8w	18,7 mies.	4	1 mg/kg/dzień (maks. 100 mg/dzień)	13,5 mies.	5
Kehribar 2021 [67]	J, RETRO	crFMF (N = 48)	18	150 mg q4w	15 (8) mies. <sup>h</sup>	48	100 mg/dzień	15 (8) mies. <sup>h</sup>	4
Atas 2021 [73]	J, RETRO	FMF (N = 101), (w tym crFMF /brak tolerancji kolchicyny (67%), amyloidoza / białkomocz (27%))	27	150 mg q4w (N = 21) 150 mg g8w (N = 3) 150 mg g12w (N = 1) 300 mg q4w (N = 1) 450 mg q4w (N = 1)	28 [6–57] mies. <sup>c</sup>	101	100 mg/dzień (N = 48) 100 mg BID (N = 4) 100 mg TID (N = 1) 100 mg q2d (N = 23) 100 mg q3d (N = 9) doraźnie (N = 16)	30 [1–108] mies. <sup>c</sup>	6
Druyan 2021 [74]	J, PRO-RETRO	crFMF (N = 46)	46	150 mg q4w	7 [5,0–12] mies. <sup>l</sup>	46	100 mg/dzień	12 [3,6–18] mies. <sup>l</sup>	6

Dawkowanie zgodne z ChPL, dawkowanie inne niż to wskazane w ChPL, poza wskazaniami w ChPL, J – jednośrodkowe, PRO – prospektywne, RETRO – retrospektywne, W – wielośrodkowe

\* pacjenci otrzymywali wymienione dawki bądź określone jako wyższa lub niższa od standardowe; # 3 pacjentów z FMF przyjmowało ANA doraźnie;

a) Mediana OI dla CAPS: 1059 dni, FMF: 390 dni, MKD: 266 dni, TRAPS: 215 dni; b) Średnia (SD); c) Mediana [zakres]; d) OI dla obu interwencji, nie podano informacji z podziałem w zależności od zastosowanego leczenia; e) 84% pacjentów z crFMF; f) Dopuszczano podanie KAN 5 mg/kg i.v. w przypadku braku remisji po 8 dniach od rozpoczęcia leczenia; g) U pacjentów terapia inhibitorami IL-1 była rozpoczynana ze względu na pogorszenie funkcji nerek i lub przetrwała aktywność choroby lub wysokie miano markerów ostrej fazy w okresach wolnych od ataków u pacjentów przyjmujących maksymalną tolerowaną dawkę kolchicyny; h) okres interwencji podano dla inhibitorów IL-1 ogółem; i) Jeden z pacjentów był leczony ANA, a następnie KAN. U 15 pacjentów zespół TRAPS zdiagnozowano zgodnie z aktualizacją kryteriów Eurofever z 2019 r., u pozostałych pacjentów rozpoznanie postawiono zgodnie z wcześniej obowiązującymi kryteriami klasyfikacji; j) wszyscy pacjenci byli leczeni ANA, u 27 pacjentów z powodu braku skuteczności lub nietolerancji leku ANA zamieniono na KAN; k) W tym 10 pacjentów

leczonych KAN i 21 pacjentów leczonych ANA; **l)** Mediana [IQR]; **m)** Na początku okresu obserwacji KAN w dawkowaniu zgodnym z ChPL zaordynowano 94% pacjentów, na koniec okresu obserwacji 69% pacjentów przyjmowało KAN w dawce zgodnej z ChPL, 25% w dawce niższej, a 6% w wyższej dawce. Na początku okresu obserwacji ANA, w dawkowaniu zgodnym z rekomendowanym dla pacjentów z RZS, zaordynowano 92% pacjentów (4% w dawce wyższej oraz 4% w dawce niższej niż rekomendowana), pod koniec okresu obserwacji proporcje te uległy zmianie: 77% pacjentów otrzymywało ANA w dawce zgodnej z przyjętą dla RZS, 19% w dawce niższej, a 4% w dawce zwiększonej; **n)** Okres leczenia dotyczy wszystkich ocenianych terapii (ANA, KAN, TOC, ETA, ADA, IFX).

### 4.3.2. Badania RWD uwzględnione w analizie bezpieczeństwa dla KAN

Odnaleziono łącznie 16 badań RWD, które zostały uwzględnione w analizie bezpieczeństwa KAN, w tym:

- 6 badań uwzględniających pacjentów z zespołem CAPS (Russo 2014, ENVOL, rejestr  $\beta$ -CONFIDENT, Kuemmerle-Deschner 2016, Elmi 2019 oraz Cakan 2020);
- 1 badanie uwzględniających pacjentów z zespołem HIDS/MKD (Cakan 2020);
- 11 badań uwzględniających pacjentów z zespołem FMF (Yazilitas 2018, Cakan 2020, Babaoglu 2020, Gülez 2020, Kışla Ekinci 2019, Berdeli 2019, Laskari 2017, Yildirim 2021, Yücel 2021, Sözeri 2021, Karabulut 2021). Prawie wszystkie badania dotyczyły pacjentów z crFMF, z wyjątkiem badania Yildirim 2021, w którym oceniano pacjentów z FMF powikłanym amyloidozą.

W ramach analizy uzupełniającej, w odpowiedzi na pismo OT.4231.21.2022.TG.2 z dnia 20.05.2022 r., w analizie uwzględniono dodatkowe badanie Hosono 2022 [6], w którym uczestniczyli pacjenci z zespołem TRAPS oraz HIDS/MKD.

Cztery spośród włączonych badań miało kierunek prospektywny (Russo 2014, rejestr  $\beta$ -CONFIDENT, Berdeli 2019 oraz Hosono 2022), 1 badanie było prospektywno-retrospektywne (Laskari 2017), pozostałe miały charakter retrospektywny. Pięć badań prowadzono w kilku ośrodkach badawczych (badanie ENVOL, rejestr  $\beta$ -CONFIDENT, Kuemmerle-Deschner 2016, Laskari 2017, Hosono 2022), pozostałe stanowiły próby jednośrodkowe. Badania uwzględniały od 10 do 285 pacjentów. Łącznie dostępne były dane dla 412 chorych z zespołem CAPS, w tym 50 (12%) z fenotypem o najcięższym przebiegu – NOMID, 10 z zespołem HIDS/MKD, 15 z zespołem TRAPS oraz 345 z zespołem FMF.

W przypadku pacjentów z zespołem CAPS w 2 badaniach (Russo 2014, Elmi 2019) schemat dawkowania KAN był zgodny ze schematem zarejestrowanym na terenie Unii Europejskiej, tj. 150–600 mg q8w i 2–8 mg/kg q8w w przypadku chorych  $\leq 40$  kg. W pozostałych badaniach obserwowano indywidualne podejście do schematu dawkowania, zwykle uzależnione od odpowiedzi na leczenie, lecz również preferencji pacjenta czy AE. W badaniu ENVOL u 54% chorych dokonano co najmniej 1 zmiany wysokości dawki lub odstępu pomiędzy iniekcjami, nie podano jednak bardziej szczegółowych danych. W rejestrze  $\beta$ -CONFIDENT większość chorych (61%) otrzymywało KAN w dawce mieszczącej się w zakresie 1–3 mg/kg, zaś odstępy pomiędzy dawkami najczęściej wynosiły 7–9 tyg. (35% przyjmowało KAN q8w), jednak część chorych leczona była schematami odbiegającymi od tych zarejestrowanych (zakres dawkowania:  $<1$ –10 mg/kg q2w  $\rightarrow$  q10w). W pracy Kuemmerle-Deschner 2016 większość chorych otrzymywało leczenie w zakresie dawkowania zgodnym z zarejestrowanym, jedynie u 3 z 68 pacjentów konieczne było zwiększenie dawki ponad maksymalną zalecaną. Również w badaniu Cakan 2020 dawkę KAN dostosowywano do indywidualnej odpowiedzi pacjenta – u 1 z 3 chorych z CAPS dawka KAN została zwiększona do 12 mg/kg q4w.

W przypadku pacjentów z pozostałymi zespołami, tj. HIDS/MKD, TRAPS czy crFMF zarejestrowany schemat dawkowania KAN wynosi 150–300 mg q4w lub 2–4 mg/kg q4w. W analizowanych badaniach schemat niewykraczający poza zarejestrowany stosowano w 3 badaniach (Yazilitas 2018, Yildirim 2021 oraz Karabulut 2021). W pozostałych opisane zostało bardziej indywidualne podejście do dawkowania KAN. W badaniu Cakan 2020 11 pacjentów z crFMF przyjmowało KAN w odstępach q4w, jednak u pozostałych odstępy te były znacznie wydłużone do 3–4 miesięcy. W badaniu Babaoglu 2020 pacjenci przyjmowali KAN w standardowej dawce 150–300 mg, przy czym odstępy pomiędzy kolejnymi iniekcjami były zgodne z zarejestrowanymi (q4w) u 69% pacjentów, u pozostałych interwały były wydłużone do q6w (13%) lub q8w (19%). W badaniu Gulez 2020 początkowa dawka KAN wynosiła 2–4 mg/kg q8w, z wyjątkiem jednego pacjenta z amyloidozą, u którego zastosowano dawkę początkową 150 mg q4w. Dawkę i odstępy pomiędzy kolejnymi iniekcjami dostosowywano w zależności od odpowiedzi na leczenie – u 2 pacjentów zwiększono częstotliwość dawkowania do q4w. Również w badaniu Kisla-Ekinci 2019 wszyscy pacjenci przyjmowali KAN w dawce 2–4 mg/kg podawany w odstępach dłuższych niż zarejestrowany, tj. q8w. Jedynie dwóch pacjentów (jeden z amyloidozą, drugi z współistniejącym RZS i JIA) przez pierwsze 6 mies. przyjmowali KAN w odstępach q4w. W badaniu Berdeli 2019 pacjenci przyjmowali 3 pierwsze dawki KAN (4 mg/kg) w odstępach 4-tygodniowych, kolejne zaś w odstępach 8-tygodniowych. W badaniu Laskari 2017 wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię KAN w dawce 150 mg. Sześciu pacjentów (43%) rozpoczęło terapię KAN od dawkowania co 4 tyg., jednak u jednego z nich odstępy pomiędzy kolejnymi zwiększono najpierw do 6 tyg. a następnie do 8 tyg. Dwóch pacjentów rozpoczęło dawkowanie KAN co 6 tyg., następnie u jednego z nich odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami wydłużono do 8 tyg. U kolejnych 5 pacjentów wyjściowy odstęp pomiędzy iniekcjami wynosił 8 tyg. – w trakcie terapii u 2 pacjentów okres pomiędzy dawkami skrócono do 6 tyg., natomiast u kolejnych 2 – do 4 tyg. W badaniu Yücel 2021 wszyscy pacjenci przez pierwsze 12 miesięcy stosowali KAN w schemacie zgodnym z ChPL. Po tym czasie, u pacjentów z remisją całkowitą, odstępy pomiędzy iniekcjami wydłużano do q6w przez kolejne 6 mies., potem q8w (kolejne 6 mies.), a następnie do q12w (przez kolejne 12 mies.). Po 3 latach u pacjentów bez aktywacji choroby wycofywano terapię KAN, u chorych tych kontynuowano terapię wyłącznie kolchicyną. W pracy Sözeri 2021 KAN podawano w dawce 2–4 mg/kg w odstępach q4–8w w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie. W 24. mies. terapii u 34% chorych stosowano iniekcje w odstępach 4-tygodniowych, u 22% 6-tygodniowych, u 33% 8-tygodniowych. Z kolei w badaniu Hosono 2022, w przypadku pacjentów z TRAPS dopuszczano leczenie KAN w dawkach niewykraczających poza zarejestrowane, niemniej mediana odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami w rzeczywistości wyniosła 30 dni, zakres 28,1–58,3 dnia. Natomiast pacjenci z HIDS/MKD, w przypadku nieodpowiedniej odpowiedzi na leczeniu, mogli mieć zwiększone dawkowanie do 450 mg lub 6 mg/kg m.c. (u pacjentów  $\leq 40$  kg), zaś mediana odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami wynosiła 28,3 dnia, zakres 26,2–56,0 dni.

Okres interwencji w zależności od badania był różny i wynosił od mediany 7 mies. w pracy Babaoglu 2020 do mediany 58,5 mies. w badaniu ENVOL. Ocena wiarygodności w skali NICE wahała się od 4 do 8 punktów. Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne skróconej charakterystyki odnalezionych prac (Tabela 11), natomiast szczegółowe informacje na ich temat (tj. charakterystykę

wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.3.2 oraz D.3).

**Tabela 11.**  
**Skrócona charakterystyka badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa KAN**

Badanie	Ośrodki, kierunek	Populacja	Interwencja	N	OI [mies.]	NICE
Russo 2014 [75]	J, PRO	CAPS	≥40 kg: 150 mg q8w; <40 kg: 2 mg/kg q8w	10 (2 NOMID / 8 MWS)	21 [12–31] <sup>a</sup>	6
ENVOL [76]	W, RETRO	CAPS	150-300 mg lub 2–6 mg/kg q8w (dostosowanie wysokości lub odstępów między dawkami u 54% pacjentów)	68 (9 NOMID / 16 FCAS / 43 MWS)	58,5 [0–84] <sup>a</sup>	7
Rejestr β- CONFIDENT [77–79]	W, PRO	CAPS	<1 do <10 mg/kg q2w do >q10w	285 (243 z CAPS: 32 NOMID / 42 FCAS / 169 MWS)	41,3 (40,0) <sup>b</sup>	8
Kuemmerle- Deschner 2016 [80]	W, RETRO	CAPS	150–600 mg q8w / 300 mg q4w 2–8 mg/kg q8w	68 (7 NOMID / 20 FCAS / 41 MWS)	28 [0,9–65] <sup>a</sup>	7
Elmi 2019 [81]	J, RETRO	CAPS	≥40 kg: 150 mg q8w <40 kg: 2 mg/kg q8w	20	16 [2–33] <sup>a</sup>	5
Çakan 2020 [82]	J, RETRO	CAPS, HIDS/MKD, crFMF	2 mg/kg q4w lub q8w, w razie potrzeby dawka zwiększana systematycznie o 2 mg/kg	23 (3 CAPS / 3 HIDS/MKD / 19 crFMF)	21,8 [6–54] <sup>a</sup>	6
Yazilitas 2018 [83]	J, RETRO	crFMF	2 mg/kg q4w (max 150 mg)	11	21 [5–49] <sup>a</sup>	6
Babaoglu 2020 [84]	J, RETRO	crFMF	150–300 mg q4w (17 pt.) q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)	23	7 [1–44] <sup>a</sup>	5
Güleç 2020 [85]	J, RETRO	crFMF	2–4 mg/kg q4w lub q8w	15	23,9 [12–58] <sup>b</sup>	5
Kisla Ekinci 2019 [86]	J, RETRO	crFMF <sup>c</sup>	2,5–4 mg/kg q8w (12 pt.) / q4w (2 pt.)	14	bd 11 [2–60] dawek <sup>a</sup>	4
Berdeli 2019 [87]	J, PRO	crFMF	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	22	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	5
Laskari 2017 [88]	W, PRO- RETRO	crFMF	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	14	18 [13–53] <sup>a</sup>	7
Yildirim 2021 [89]	J, RETRO	FMF powikłana amyloidozą <sup>d</sup>	150 mg q4w	18	17,1 (10,7) <sup>b</sup>	5
Yücel 2021 [90]	J, RETRO	crFMF	<i>Pierwsze 12 mies.:</i> KAN <40:kg: 2-4 mg/kg q4w ≥40kg: 150 mg q4w Następnie, u pacjentów z remisją całkowitą odstępy wydłużano do: q6w przez kolejne 6 mies., potem q8w (kolejne 6 mies.), następnie q12w (przez 12 mies.). Po 3 latach u pacjentów bez aktywacji choroby: kontynuacja terapii wyłącznie kolchicyną	65	31,4 (10,6) [6–52] <sup>b</sup>	4

Badanie	Ośrodki, kierunek	Populacja	Interwencja	N	OI [mies.]	NICE
Sözeri 2021 [91]	W, RETRO	crFMF	<i>baseline:</i> 2 mg/kg q4w (82,4%) 4 mg/kg q8w (17,6%) <i>w 24 mies.:</i> 2–4 mg/kg q4w (34,2%) 2–4 mg/kg q6w (21,9%) 2–4 mg/kg q8w (33,3%) Brak leczenia (10,5%)	114	2736 osobomies. FU: 24 mies.	6
Karabulut 2021 [92]	W, RETRO	crFMF	150 mg q4w (dawka początkowa)	30	6	4
Hosono 2022 [6]	W, PRO	TRAPS	>40 kg m.c.: 150–300 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg m.c.: 2–4 mg/kg q4w	15	11 [4–24] <sup>a</sup>	8
		HIDS/MKD	>40 kg m.c.: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg m.c.: 2–6 mg/kg q4w	7	11 [6–24] <sup>a</sup>	

Dawkowanie zgodne z ChPL, dawkowanie inne niż to wskazane w ChPL, J – jednoośrodkowe, PRO – prospektywne, RETRO – retrospektywne, W – wieloośrodkowe

a) Mediana [zakres]; b) Średnia (SD) lub [zakres]; c) u 3 pacjentów powodem stosowania KAN było przetrwałe zapalenie stawów; d) 56% pacjentów doświadczało ataków chorobowych pomimo terapii kolchicyną; e) Dotyczy pierwszych 12 mies., następnie, u pacjentów z remisją całkowitą odstępny wydłużano do: q6w przez kolejne 6 mies., potem q8w (kolejne 6 mies.), następnie q12w (przez 12 mies.). Po 3 latach u pacjentów bez aktywacji choroby: kontynuacja terapii wyłącznie kolchicyną; f) U pacjentów z brakiem odpowiedniej odpowiedzi na leczenie dawka mogła być zwiększona do 4 mg/kg lub 300 mg u pacjentów >40 kg. W MKD/HIDS dawka mogła być zwiększana do 6 mg/kg lub 450 mg u pacjentów >40 kg.

#### 4.3.3. Badania RWD uwzględnione w analizie bezpieczeństwa dla ANA

Odnaleziono łącznie 7 badań RWD, które zostały uwzględnione w analizie bezpieczeństwa ANA, w tym:

- 3 badania uwzględniających pacjentów z zespołem CAPS (Mehr 2016, Lepore 2010, Neven 2010), oraz;
- 4 badania uwzględniających pacjentów z zespołem FMF (Marko 2021, Ugurlu 2020b, Sargin 2019, Pecher 2017). Wszystkie badania oceniały pacjentów z opornością na terapię kolchicyną.

Wszystkie prace stanowiły retrospektywne badania kohortowe, w większości przeprowadzone w jednym ośrodku badawczym. Jedynie 2 prace – Neven 2010 i Lepore 2010 – stanowiły badania wieloośrodkowe. Większość badań obejmowało małą liczebnościowo grupę pacjentów od 10 do 14 chorych, jedynie w pracy Ugurlu 2020b uwzględniono 106 pacjentów. Łącznie badania obejmowały 37 chorych z zespołami CAPS, przy czym większość chorych (76%) miało zdiagnozowany zespół o najcięższym przebiegu, tj. CINCA/NOMID, oraz 177 pacjentów z zespołem crFMF. Średni wiek chorych wynosił od 12 do 44 lat.

W 3 badaniach (Lepore 2010, Sargin 2019, Pecher 2017) ANA podawana była w schemacie dawkowania odpowiadającym schematowi zarejestrowanemu na terenie Unii Europejskiej. W badaniu Marko 2021 93% pacjentów otrzymywało ANA w schemacie dawkowania zgodnym z zarejestrowanym na terenie UE, natomiast 7% w dawce niższej, tj. 50 mg/d. W pozostałych badaniach obserwowano indywidualne podejście w odniesieniu do dawkowania ANA. W badaniu Ugurlu 2020b 84% chorych stosowało ANA zgodnie z zarejestrowanym schematem, tj. 100 mg/d, z kolei u 13% lek podawany był co drugi dzień, u 1 chorego 3 razy w tyg., u 1 co 3 dni, zaś u 1 pacjenta 4 razy w tyg. W badaniu Mehr 2016 2 z 13 pacjentów również przyjmowało lek rzadziej (co drugi dzień) niż jest to określone w

zapisach ChPL. W badaniu Neven 2010 w przypadku 80% pacjentów stosowano dawkę 1–3 mg/kg/dzień, natomiast u kolejnych 20% – 6–10 mg/kg/dzień (maksymalna zalecana dawka dla ANA to 8 mg/kg/d).

Okres interwencji w zależności od badania był różny i wynosił od średnio 16 mies. w badaniu Ugurlu 2020b do mediany 37,5 mies. w pracy Lepore 2010. Ocena wiarygodności w skali NICE wahała się od 4 do 6 punktów. Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne skróconej charakterystyki odnalezionych prac (Tabela 12), natomiast szczegółowe informacje na ich temat (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.3.2 oraz D.3).

**Tabela 12.**  
**Skrócona charakterystyka badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa ANA**

Badanie	Ośrodki, kierunek	Populacja	Dawkowanie ANA	N	OI [mies.]	NICE
<b>Neven 2010 [93]</b>	W, RETRO	CAPS (NOMID/CINCA)	1-3 mg/kg/d (80%) 6-10 mg/kg/d (20%)	10	26-42	6
<b>Mehr 2016 [94]</b>	J, RETRO	CAPS	NOMID: 1-4 mg/kg/d MWS: 100 mg/d (2 pt. co 2. dzień)	13 (8 NOMID / 5 MWS)	27,6 [6-74,4] <sup>a</sup>	4
<b>Lepore 2010 [95]</b>	W, RETRO	CAPS	1-2 mg/kg/d 100 mg/d	14 (10 NOMID / 4 MWS)	37,5 [12-54] <sup>b</sup>	6
<b>Marko 2021 [96]</b>	J, RETRO	crFMF	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	44	18 [9-24] <sup>c</sup>	4
<b>Ugurlu 2020b [97]</b>	J, RETRO	crFMF	100 mg/d (89 pt.) / co 2. dzień (14 pt.) / co 3. dzień (1 pt.) / 3x w tyg. (1 pt.) / 4x w tyg. (1 pt.)	106	16 (17,2) <sup>d</sup>	6
<b>Sargin 2019 [98]</b>	J, RETRO	crFMF	100 mg/d	14	16,2 (8,9) <sup>d</sup>	6
<b>Pecher 2017 [99]</b>	J, RETRO	crFMF	100 mg/d	13	36 [8-64] <sup>b</sup>	5

Dawkowanie zgodne z ChPL, dawkowanie inne niż to wskazane w ChPL, J – jednośrodkowe, PRO – prospektywne, RETRO – retrospektywne, W – wielośrodkowe

a) Mediana [IQR]; b) Mediana [zakres]; c) Średnia [IQR]; d) Średnia (SD).



## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Badania RCT

#### 5.1.1. Skuteczność i bezpieczeństwo KAN w zespole CAPS

##### 5.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

Spośród 35 pacjentów włączonych do 1. części badania REMITTER, 97% uzyskało odpowiedź całkowitą po przyjęciu jednej dawki KAN. Objawy CAPS zmniejszyły się u tych pacjentów w ciągu 24h. U części badanych odpowiedź na leczenie utrzymywała się do 8., 15. a nawet 29. dnia od podania dawki leku (Tabela 13). Pacjent, u którego nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, lek wstrzyknął samodzielnie. Stężenie KAN w przypadku tego pacjenta było niższe niż oczekiwano, co sugerowało przyjęcie niepełnej dawki [9].

**Tabela 13.**  
Całkowita odpowiedź na leczenie KAN w 1 części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – pojedyncze podanie leku [9]

Punkt końcowy	Ob [tyg.]	KAN	
		N	n (%)
Odpowiedź całkowita		35	34 (97)
Utrzymanie odpowiedzi do dnia 8	8	35	25 (71)
Utrzymanie odpowiedzi do dnia 15		35	8 (23)
Utrzymanie odpowiedzi do dnia 29		35	1 (3)

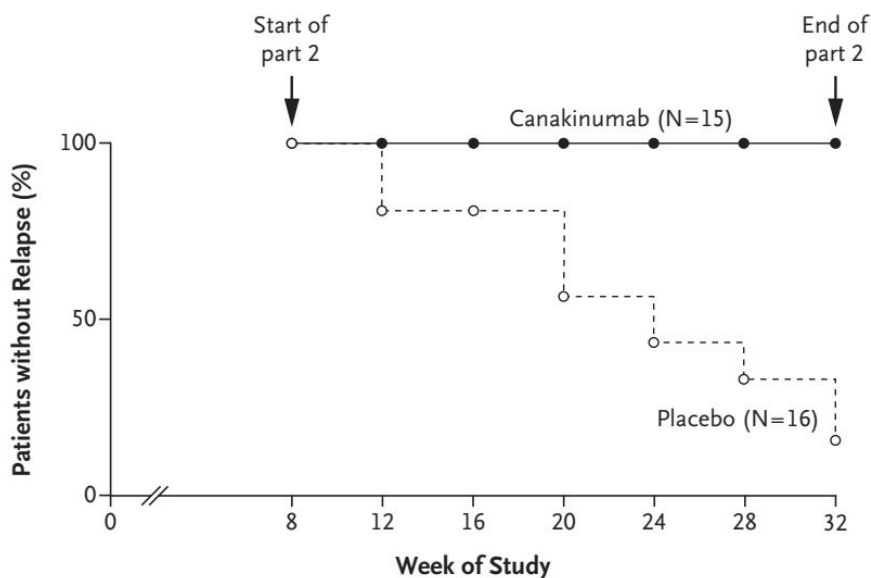
Wszyscy pacjenci przyjmujący KAN w części 2. badania REMITTER (15 leczonych) pozostali w remisji. U 81% pacjentów z grupy PLC wystąpiło zaostrzenie choroby ( $p < 0,001$  w porównaniu do KAN). Ryzyko zaostrzenia w tej grupie, podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji, było tym samym 25 razy wyższe niż w grupie przyjmującej aktywne leczenie (Tabela 14, Rysunek 4). Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia wynosiła 100 dni od momentu rozpoczęcia fazy 2. badania (tj. około 22 tygodnie od ostatniego podania KAN w części 1. badania).

**Tabela 14.**  
Zaostrzenie choroby w 2. części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9]

Punkt końcowy	KAN (N=15) n (%)	PLC (N=16) n (%)	KAN vs PLC		
			RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
Zaostrzenie choroby	0 (0)	13 (81)	0,04 [0,003; 0,61]	2 [1; 2]	<0,001

OI: 24 tyg. (miedzy 8 a 32 tyg. badania); a) Obliczenia własne.

**Rysunek 4.**  
**Pacjenci bez zaostrzenia choroby w 2. części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9]**



OI: 24 tyg. (miedzy 8 a 32 tyg. badania)

#### 5.1.1.2. Zmiana nasilenia objawów choroby

Na koniec 2. części badania REMITTER brak lub minimalną aktywność choroby w ocenie lekarza raportowano u wszystkich pacjentów z grupy KAN w porównaniu do 25% pacjentów z grupy PLC. Różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną ( $p < 0,001$ ) (Tabela 15). Korzyści ze stosowania terapii KAN obserwowano w przypadku wszystkich ocenianych objawów, które wchodziły w skład oceny PGA (tj. wysypka, bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy, zmęczenie).

W trakcie fazy 2. badania zaobserwowano także korzystny wpływ KAN na ocenę nasilenia objawów przez pacjenta (40% nie odczuwało żadnych objawów w porównaniu do 0% w grupie PLC), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, na co wpływ mogła mieć niska liczebność grup oraz niespecyficzny charakter objawów, które mogą występować niezależnie od CAPS (Tabela 15).

Na koniec 3. części badania (badanie otwartej próby, w której wszyscy pacjenci przyjmowali KAN) u 97% leczonych w ocenie lekarza odnotowano brak lub minimalną aktywność choroby. W samoocenie, brak lub minimalne objawy raportowało 84% pacjentów (Tabela 16).

**Tabela 15.**  
**Aktywność choroby oraz objawy w ocenie lekarza i pacjenta na koniec 2. części badania REMITTER u chorych z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9]**

Punkt końcowy	KAN (N=15), n (%)	PLC (N=16), n (%)	KAN vs PLC		
			RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
<b>Aktywność choroby (ocena lekarza)</b>					
<b>Brak / minimalna</b>	15 (100)	4 (25)	<b>3,66 [1,65; 8,12]</b>	<b>2 [2; 2]</b>	<b>&lt;0,001</b>

Punkt końcowy	KAN (N=15), n (%)	PLC (N=16), n (%)	KAN vs PLC		
			RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
Łagodna / umiarkowana	0 (0)	12 (75)	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	
Ciężka	0 (0)	0 (0)	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	
<b>Objawy (ocena pacjenta)</b>					
Brak / minimalna	10 (67)	5 (31)	2,13 [0,95; 4,80]	3 [2; 41]	
Łagodna / umiarkowana	1 (7)	10 (63)	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	<b>0,28</b>
Ciężka	4 (27) <sup>a</sup>	0 (0)	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	
Brak danych	0 (0)	1 (6)	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	

Ol: 24 tyg. (między 8 a 32 tyg. badania)

a) Odstąpiono od obliczeń własnych; b) W przypadku 3 pacjentów, zgłoszone objawy nie były związane z CAPS – badacz stwierdził brak lub minimalną aktywność CAPS w odpowiadających punktach czasowych. W czasie oceny 2 spokrewnionych pacjentów przechodziło infekcję i raportowało ciężki ból brzucha (2 pacjentów) oraz biegunkę (1 pacjent). Jeden z pacjentów raportował dodatkowo ból w okolicy lędźwiowej związany z wypadniętym dyskiem, ciężki ból stawów, ból mięśni, zmęczenie i brak energii na koniec części 2. badania. U kolejnego pacjenta występujące objawy związane były ze współistniejącą fibromyalgią. U ostatniego z pacjentów występowała ciężka postać CAPS przechodząca w NOMID oraz migrena, co prawdopodobnie wpłynęło na ocenę nasilenia objawów.

**Tabela 16.**

**Aktywność choroby oraz objawy w ocenie lekarza i pacjenta na zakończenie badania REMITTER u chorych z CAPS [9]**

Punkt końcowy	N	KAN, n (%)			
		Brak / minimalna	Łagodna / umiarkowana	Ciężka	Brak danych
<b>Aktywność choroby (ocena lekarza)</b>	31	30 (97)	1 (3)	0 (0)	-
<b>Objawy (ocena pacjenta)</b>	31	26 (84)	3 (10)	1 (3)	1 (3)

Ol: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

### 5.1.1.3. Zmiany narządowe

Wystąpienie klinicznie istotnych zmian narządowych wśród pacjentów z CAPS raportowano na początku oraz na zakończenie 2. fazy badania, tj. fazy odstawienia, która trwała 24 tyg. Na podstawie tak zebranych informacji niemożliwe jest wnioskowanie o wpływie KAN na dany punkt końcowy (Tabela 17).

**Tabela 17.**

**Zmiany narządowe w badaniu REMITTER u chorych z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [12, 14]**

Punkt końcowy	Początek części 2.; n (%)		Koniec części 2.; n/N (%)	
	KAN (N = 15)	PLC (N = 16)	KAN (N = 15)	PLC (N = 16)
<b>Klinicznie istotne nieprawidłowości w audiogramie</b>	8 (53)	12 (75)	7 (47)	11 (69)
<b>Klinicznie istotne nieprawidłowości neurologiczne</b>	6 (40)	2 (13)	6 (40)	1 (6)
<b>Klinicznie istotne nieprawidłowości okulistyczne</b>	2 (13)	1 (6)	2 (13)	1 (6)

Odstąpiono od porównania statystycznego

Ol: 24 tyg.

#### 5.1.1.4. Markery zapalne

W czasie fazy odstawienia, trwającej 24 tyg., poziom markerów zapalnych CRP oraz SAA pozostawał w normie wśród pacjentów stale przyjmujących KAN, natomiast znamienne statystycznie wzrastał w grupie pacjentów przyjmujących PLC ( $p < 0,001$  dla CRP;  $0,002$  dla SAA) (Tabela 18, Rysunek 5).

U pacjentów, którzy przyjmowali PLC w części 2. oraz, u których wystąpiło zaostrzenie CAPS w momencie rozpoczęcia części 3., poziom markerów zapalnych CRP oraz SAA spadł do wartości poniżej górnej granicy normy po rozpoczęciu terapii KAN. W przypadku pacjentów stale przyjmujących KAN mediana wartości CRP oraz SAA pozostawała na stałym, niskim poziomie do końca 3. części badania (Tabela 19, Rysunek 5, Rysunek 6).

**Tabela 18.**  
Poziom markerów zapalnych w 2. części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9, 11]

PK	KAN		PLC		KAN vs PLC	
	N	Zmiana <sup>a</sup> , średnia (SD)	N	Zmiana <sup>a</sup> , średnia (SD)	MD [95% CI] <sup>b</sup>	p
CRP [mg/l]	15	1,1 (3,1)	16	19,9 (24,2)	-18,8 [-30,8; -6,8]	<0,001
SAA [mg/l]	15	2,3 (8,6)	16	71,1 (136,6)	-68,8 [-135,9; -1,7]	0,002

OI: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

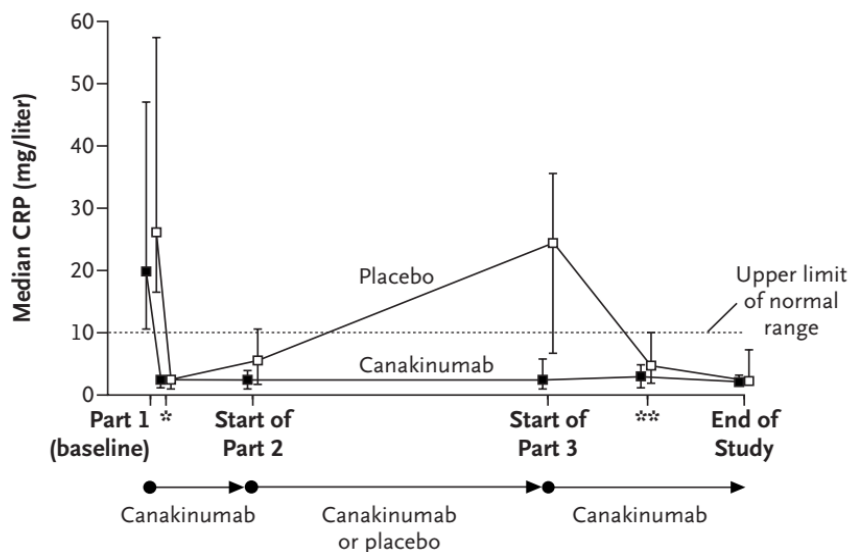
a) zmiana pomiędzy wartością początkową i końcową w 2 części badania; b) obliczenia własne.

**Tabela 19.**  
Poziom markerów zapalnych na zakończenie badania REMITTER u pacjentów z CAPS [9]

PK	KAN, mediana [zakres]	
	N	Wartość końcowa (część 3)
<b>Ogółem</b>		
CRP [mg/l]	31	2,1 [0,2-46,6]
SAA [mg/l]	31	5,4 [0,7-80,9]
<b>Pacjenci, którzy przyjmowali PLC w części 2. oraz mieli zaostrzenie CAPS w momencie rozpoczęcia części 3.</b>		
CRP [mg/l]	13	2,3 [bd]
SAA [mg/l]	13	5,8 [bd]
<b>Pacjenci, którzy otrzymywali KAN przez cały czas trwania badania</b>		
CRP [mg/l]	15	1,9 [bd]
SAA [mg/l]	15	5,1 [bd]

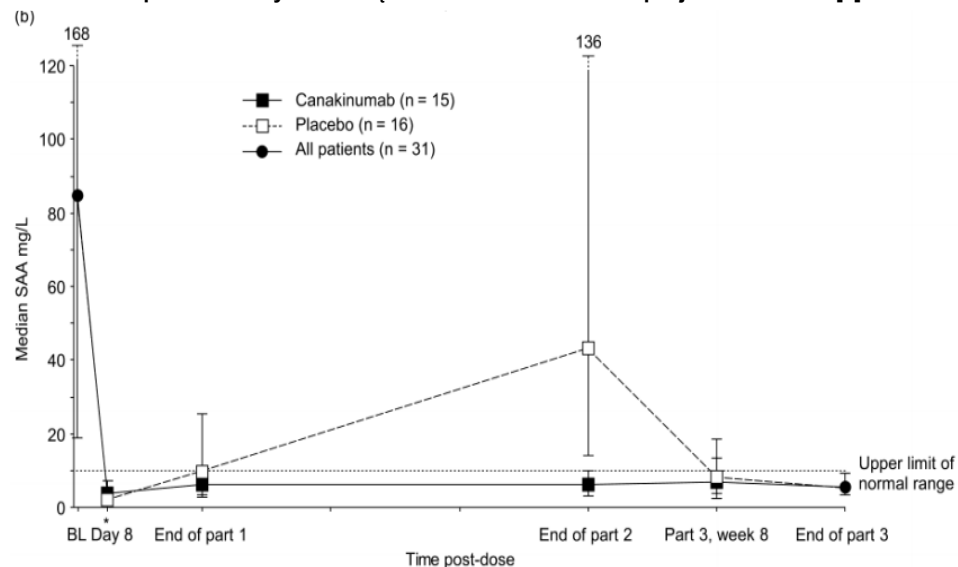
OI: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

**Rysunek 5.**  
**Poziom CRP podczas wszystkich części badania REMITTER u pacjentów z CAPS [9]**



OI: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

**Rysunek 6.**  
**Poziom SAA podczas wszystkich części badania REMITTER u pacjentów z CAPS [9]**



OI: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

### 5.1.1.5. Jakość życia

Zaraportowane dane nie pozwalają na porównanie KAN z PLC pod względem wpływu na jakość życia.

Przed rozpoczęciem badania jakość życia dorosłych pacjentów z CAPS mierzona kwestionariuszami SF-36, FACIT-F oraz HAQ była niższa niż średnia dla amerykańskiej populacji. W ciągu 8 tygodni 1. części badania (jednorazowe podanie leku) wyniki kwestionariusza FACIT-F oraz obu domen (fizycznej i psychicznej) SF-36 zbliżyły się lub przekroczyły wartości raportowane dla populacji ogólnej

USA i pozostały stabilne przez cały okres aktywnego leczenia – do końca części 3. W przypadku kwestionariusza HAQ na koniec części 1. badania zaobserwowano istotny spadek średniej oceny, co wskazuje na poprawę funkcjonowania fizycznego, jednak poprawy tej nie utrzymano w czasie (Tabela 20, Rysunek 7).

Jakość życia 5 pacjentów pediatrycznych, mierzona za pomocą skali fizycznej kwestionariusza CHQ-PF28, na początku badania była niższa niż średnia w populacji dzieci w USA. Ocena ta wzrosła na koniec 1. i 3. części badania do poziomu przekraczającego średnią populacyjną. W przypadku skali psychospołecznej zaobserwowano jedynie niewielką poprawę w trakcie badania (Tabela 21).

**Tabela 20.**  
**Ocena jakości życia dorosłych pacjentów z CAPS przyjmujących KAN w badaniu REMITTER [10]**

PK	Baseline, średnia (SD)		Koniec części 1., średnia (SD)				Koniec części 3., średnia (SD)			
	N	Wartość	N	Wartość	Średnia zmiana	p	N	Wartość	Średnia zmiana	p
<b>FACIT-F</b>	26	27,4 (13,0)	24	40,6 (12,0)	13,5	<0,05	26	39,5 (14,7)	12,2	<0,05
<b>SF-36 PCS</b>	23	41,0 (9,6)	20	51,0 (8,3)	9,5	<0,05	22	48,5 (12,6)	8,2	<0,05
<b>SF-36 MCS</b>	23	43,1 (12,3)	20	47,3 (13,4)	3,6	NS	22	48,9 (12,4)	6,3	<0,05
<b>HAQ</b>	26	0,4 (0,6)	25	0,2 (0,4)	-0,3	<0,05	26	0,3 (0,5)	-0,1	NS

OI: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

PCS – skala fizyczna (ang. *physical component score*); MCS – skala psychiczna (ang. *mental component score*)

Średnie wartości dla populacji USA: FACIT-F – 43,6, SF-36 PCS – 50,0; SF-36 MCS – 50,0.

**Tabela 21.**  
**Ocena jakości życia pediatrycznych pacjentów z CAPS przyjmujących KAN w badaniu REMITTER [10]**

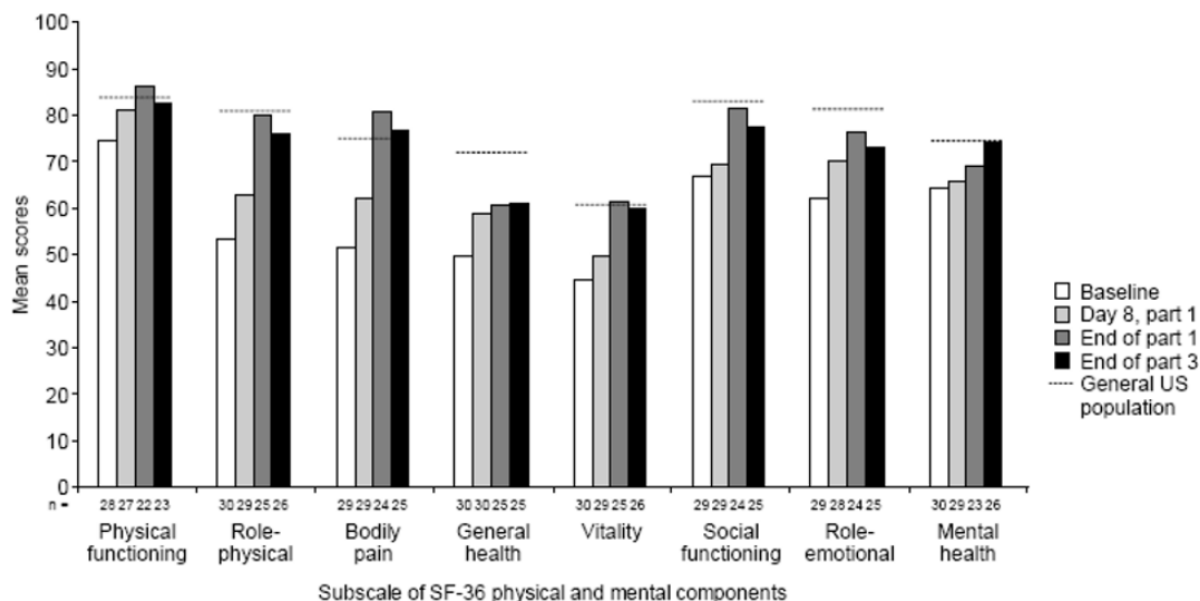
PK	Baseline, średnia (SD)		Koniec części 1., średnia (SD)			Koniec części 3., średnia (SD)		
	N	Wartość	N	Wartość	p	N	Wartość	p
<b>CHQ-PF28 PhS</b>	5	43,4 (bd)	5	53,4 (bd)	bd	5	50,1 (bd)	bd
<b>CHQ-PF28 PsS</b>	5	54,3 (bd)	5	bd	bd	5	56,1 (bd)	bd

OI: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

PhS – skala fizyczna (ang. *physical summary score*); PsS – skala psychospołeczna (ang. *psychosocial summary score*).

Średnie wartości dla populacji USA: CHQ-PF28 PhS – 50,0.

**Rysunek 7.**  
Zmiana jakości życia pacjentów z CAPS, mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36 w badaniu REMITTER [10]



Ol: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3); cały okres trwania badania 48 tyg.

#### 5.1.1.6. Profil bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania AE pomiędzy KAN a PLC poza podejrzeniem zdarzenia infekcyjnego, które częściej występowało w grupie KAN; raportowane infekcje nie miały przy tym ciężkiego nasilenia. Reakcje w miejscu podania występowały u stosunkowo niewielu leczonych i miały charakter łagodny (Tabela 22).

W trakcie trwania badania nie wystąpiły żadne zgony ani AE zagrażające życiu. W części 3 badania u 2 pacjentów zaobserwowano SAE, które doprowadziły do przerwania terapii. U jednego z nich wystąpiła infekcja dróg moczowych oporna na antybiotykoterapię i posocznica (pacjent przerwał przyjmowanie KAN), natomiast u drugiego zaobserwowano zawroty głowy, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, ostrą jaskrę i jednostronną ślepotę (powikłania CAPS). Po diagnostycznej punkcji lędźwiowej wystąpił objawowy zespół wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego u tego pacjenta. Pacjent finalnie przerwał badanie z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Profil bezpieczeństwa w badaniu REMITTER (populacja CAPS)

PK	Część 1		Część 2		Część 3	
	KAN (N=35)	KAN (N=15)	PLC (N=16)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>a</sup>	KAN (N=31)
<b>AE ogólne</b>						
<b>AE ogółem</b>	29 (83)	15 (100)	14 (88)	1,14 [0,92; 1,41]	0,13 [-0,06; 0,31]	24 (77)
<b>SAE</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	2 (6)
<b>Przerwanie badania z powodu AE</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (3) <sup>b</sup>

PK	Część 1		Część 2			Część 3
	KAN (N=35)	KAN (N=15)	PLC (N=16)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>a</sup>	KAN (N=31)
<b>Poważne AE</b>	4 (11)	1 (7)	0 (0)	3,19 [0,14; 72,69]	0,07 [-0,10; 0,23]	4 (13)
<b>AE z podejrzeniem zdarzenia infekcyjnego</b>	7 (20)	10 (67)	4 (25)	<b>2,67 [1,06; 6,70]<sup>c</sup></b>	<b>NNH = 2 [1; 10]</b>	5 (16)
<b>Zgon</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)
<b>AE zagrażające życiu</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)
<b>Szczegółowe AE</b>						
<b>Infekcje ogółem</b>	12 (34)	12 (80)	9 (56)	1,42 [0,86; 2,35]	0,24 [-0,08; 0,55]	10 (32)
<b>Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła</b>	4 (11)	4 (27)	1 (12)	4,27 [0,54; 33,98]	0,20 [-0,05; 0,46]	4 (13)
<b>Nieżyt nosa</b>	4 (11)	1 (7)	2 (12)	0,53 [0,05; 5,29]	-0,06 [-0,26; 0,15]	0 (0)
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	3 (9)	1 (7)	1 (6)	1,07 [0,07; 15,57]	0,004 [-0,17; 0,18]	0 (0)
<b>Grypa</b>	1 (3)	2 (13)	3 (19)	0,71 [0,14; 3,68]	-0,05 [-0,31; 0,20]	0 (0)
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	0 (0)	2 (13)	1 (6)	2,13 [0,22; 21,17]	0,07 [-0,14; 0,28]	2 (6)
<b>Zapalenie dróg moczowych</b>	0 (0)	2 (13)	0 (0)	5,31 [0,28; 102,38]	0,13 [-0,06; 0,33]	1 (3)
<b>Infekcja wirusowa</b>	0 (0)	2 (13)	0 (0)	5,31 [0,28; 102,38]	0,13 [-0,06; 0,33]	0 (0)
<b>Reakcje w miejscu podania<sup>d</sup></b>	bd	2 (13)	1 (6)	2,13 [0,22; 21,17]	0,07 [-0,14; 0,28]	bd
<b>Przeciwciała przeciwko KAN</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)

OI: 8 tyg. (część 1), 24 tyg. (część 2), 16 tyg. (część 3)

a) Obliczenia własne; b) Infekcja dróg moczowych odporna na antybiotykoterapię i posocznica; nie uwzględniono pts, u którego wystąpiło zaostrzenie objawów CAPS (pts zrezygnował z badania z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego); c) p=0,03 raportowane przez autorów badania; d) w badaniu nie odnotowano ciężkich reakcji w miejscu podania.

## 5.1.2. Skuteczność i bezpieczeństwo KAN w zespołach crFMF, HIDS/MKD, TRAPS

### 5.1.2.1. Odpowiedź na leczenie

U znamiennej większej liczby pacjentów zrandomizowanych do ramienia KAN, w stosunku do grupy PLC, zaobserwowano ustąpienie wyjściowego zaostrzenia po jednorazowym podaniu badanych substancji w 15. dniu badania CLUSTER (Tabela 23).

Tabela 23.

Normalizacja wskaźnika wyjściowego zaostrzenia wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER – porównanie KAN vs PLC [15, 19]

Zespół	KAN, n/N (%)		PLC, n/N (%)		KAN vs PLC		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
<b>Normalizacja wskaźnika wyjściowego zaostrzenia w dniu 15.</b>							
<b>crFMF</b>	31	25 (81)	32	10 (31)	<b>2,58 [1,50; 4,44]</b>	<b>3 [2; 4]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HIDS/MKD</b>	37	24 (65)	35	13 (37)	<b>1,75 [1,07; 2,86]</b>	<b>4 [3; 19]</b>	<b>0,017</b>
<b>TRAPS</b>	22	14 (64)	24	5 (21)	<b>3,05 [1,32; 7,09]</b>	<b>3 [2; 6]</b>	<b>0,004</b>

a) obliczenia własne



W 16. tygodniu całkowitą odpowiedź na leczenie niezależnie od zespołu chorobowego osiągnęło istotnie więcej pacjentów otrzymujących KAN (150 mg q4w) niż PLC. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę KAN, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu terapii do 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) q4w spowodowało poprawę kontroli zaostrzenia choroby, co finalnie skutkowało osiągnięciem odpowiedzi na leczenie u części z nich i pogłębieniem różnicy pomiędzy grupą przyjmującą KAN względem PLC w zadanym okresie obserwacji (Tabela 24).

Tabela 24.

Całkowita odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER - porównanie KAN vs PLC [15]

Zespół	KAN, n/N (%)		PLC, n/N (%)		KAN vs PLC		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie w 16 tyg.</b>							
<b>crFMF</b>	31	19 (61)	32	2 (6)	<b>9,81 [2,49; 38,62]</b>	<b>2 [2; 3]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HIDS/MKD</b>	37	13 (35)	35	2 (6)	<b>6,15 [1,49; 25,31]</b>	<b>4 [3; 9]</b>	<b>0,003</b>
<b>TRAPS</b>	22	10 (45)	24	2 (8)	<b>5,45 [1,34; 22,20]</b>	<b>3 [2; 8]</b>	<b>0,006</b>
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów, których dawkę podniesiono do 300 mg q4w przed dniem 29</b>							
<b>crFMF</b>	31	22 (71)	32	2 (6)	<b>11,35 [2,91; 44,27]</b>	<b>2 [2; 3]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HIDS/MKD</b>	37	21 (57)	35	2 (6)	<b>9,93 [2,51; 39,28]</b>	<b>2 [2; 4]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>TRAPS</b>	22	16 (73)	24	2 (8)	<b>8,73 [2,26; 33,71]</b>	<b>2 [2; 3]</b>	<b>&lt;0,001</b>

OI: 16 tyg.

a) obliczenia własne

Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie był wyższy w grupie przyjmującej KAN w porównaniu z PLC we wszystkich grupach wiekowych oraz niezależnie od wcześniejszego leczenia czy też przyjmowanych kointerwencji, przy czym tylko w pojedynczych podgrupach osiągnął istotność statystyczną, co najprawdopodobniej wynika z niewielkiej liczby pacjentów w poszczególnych podzbiorach (Tabela 25).

Tabela 25.

Całkowita odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD, TRAPS w badaniu CLUSTER w podgrupach - porównanie KAN vs PLC [15, 20]

Podgrupa	KAN, n/N (%)		PLC, n/N (%)		KAN vs PLC		p dla interakcji <sup>a</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNT [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>crFMF</b>							
<b>Wiek</b>	<b>≥2 do &lt;12 lat</b>	9	7 (78)	4	0 (0)	7,50 [0,53; 106,56]	<b>NNT = 2 [1; 4]</b>
	<b>≥12 do &lt;18 lat</b>	5	3 (60)	11	1 (9)	6,60 [0,89; 48,82]	<b>NNT = 2 [2; 22]</b>
	<b>≥18 lat</b>	17	9 (53)	17	1 (6)	<b>9,00 [1,28; 63,48]</b>	<b>NNT = 3 [2; 5]</b>
<b>Koint.</b>	<b>Kolchicyna</b>	29	18 (62)	26	0 (0)	<b>33,30 [2,11; 526,39]</b>	<b>NNT = 2 [2; 3]</b>
	<b>Brak</b>	2	1 (50)	6	2 (33)	1,50 [0,25; 8,98]	0,17 [-0,62; 0,96]

Podgrupa		KAN, n/N (%)		PLC, n/N (%)		KAN vs PLC		p dla interakcji <sup>a</sup>
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNT [95% CI] <sup>a</sup>	
Wcześniejsze leczenie biologiczne	TAK	7	4 (57)	8	0 (0)	10,13 [0,64; 160,32]	NNT = 2 [1; 7]	0,848
	NIE	24	15 (63)	24	2 (8)	<b>7,50 [1,92; 29,30]</b>	NNT = 2 [2; 4]	
<b>HIDS/MKD</b>								
Wiek	≥2 do <12 lat	18	5 (28)	19	1 (5)	5,28 [0,68; 40,91]	0,23 [-0,005; 0,46]	0,798
	≥12 do <18 lat	10	4 (40)	7	1 (14)	2,80 [0,39; 20,02]	0,26 [-0,14; 0,66]	
	≥18 lat	9	4 (44)	9	0 (0)	9,00 [0,55; 146,11]	NNT = 3 [2; 15]	
Wcześniejsze leczenie biologiczne	TAK	9	1 (11)	4	0 (0)	1,50 [0,07; 30,59]	0,11 [-0,30; 0,52]	0,391
	NIE	28	12 (43)	31	2 (6)	<b>6,64 [1,63; 27,13]</b>	NNT = 3 [2; 7]	
<b>TRAPS</b>								
Wiek	≥2 do <12 lat	9	3 (33)	8	0 (0)	6,30 [0,37; 106,01]	0,33 [-0,04; 0,70]	0,633
	≥12 do <18 lat	5	2 (40)	5	1 (20)	2,00 [0,26; 15,62]	0,20 [-0,35; 0,75]	
	≥18 lat	8	5 (63)	11	1 (9)	6,88 [0,98; 48,05]	NNT = 2 [2; 7]	
Wcześniejsze leczenie biologiczne	TAK	8	4 (50)	8	1 (13)	4,00 [0,56; 28,40]	0,38 [-0,04; 0,79]	0,705
	NIE	14	6 (43)	16	1 (6)	6,86 [0,94; 50,25]	NNT = 3 [2; 13]	

OI: 16 tyg.

a) obliczenia własne

W 3. części badania pacjenci z grupy KAN q4w, u których uzyskano odpowiedź, ponownie zostali zrandomizowani do KAN q8w i PLC (faza odstawienia). Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zaostrzenie choroby był numerycznie wyższy u pacjentów stale przyjmujących KAN w porównaniu do grupy, w której zrezygnowano z aktywnego leczenia (Tabela 26).

Tabela 26.

Zaostrzenie choroby po powtórnej randomizacji pacjentów do KAN i PLC w 3. części badania CLUSTER – faza odstawienia [15]

Zespół	KAN		PLC		KAN vs PLC		p
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNT [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zaostrzenie choroby do 40 tyg.</b>							
crFMF	9	7 (78)	10	3 (30)	2,59 [0,95; 7,11]	NNT = 3 [2; 12]	- <sup>b</sup>
HIDS/MKD	6	3 (50)	7	1 (14)	3,50 [0,48; 25,43]	0,36 [-0,12; 0,83]	- <sup>b</sup>
TRAPS	4	3 (75)	5	2 (40)	1,88 [0,56; 6,31]	0,35 [-0,25; 0,95]	0,52

OI: 24 tyg. (od 16 tyg. do 40 tyg. badania)

a) Obliczenia własne; b) Nie testowano zgodnie z hierarchiczną/ zamkniętą strategią testowania, gdyż wcześniej testowany poziom SAA ≤10 mg/l nie osiągnął istotności statystycznej w crFMF i HIDS/MKD

Szczegółowe dane dostępne dla subpopulacji crFMF i HIDS/MKD zebrane na koniec trwającej 72 tyg. otwartej fazy badania wskazują, że u większości pacjentów nie obserwowano zaostrzeń lub wystąpiło tylko pojedyncze pogorszenie stanu pacjenta (Tabela 27). Na częstość zaostrzeń nie wpłynęła

skumulowana dawka KAN (Tabela 28) ani jednocześnie przyjmowanie kolchicyny u pacjentów z crFMF (Tabela 29).

Tabela 27.

Liczba zaostrzeń choroby u pacjentów z crFMF oraz HIDS/MKD podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18, 21]

Punkt końcowy	Ob [tyg.]	Wyniki	
		N	n (%)
<b>crFMF</b>			
Brak zaostrzeń	72	60	35 (58)
1 zaostrzenie		60	23 (38)
2 zaostrzenia		60	1 (2)
3 zaostrzenia		60	1 (2)
<b>HIDS/MKD</b>			
Brak zaostrzeń	72	66	42 (64)
1 zaostrzenie		66	13 (20)
2 / 3 zaostrzenia		66	11 (17)

Tabela 28.

Zaostrzenia choroby u pacjentów z crFMF podczas 4. części badania CLUSTER w zależności od skumulowanej dawki KAN – faza otwarta [18]

Punkt końcowy	Ob [tyg.]	<2700 mg		≥2700mg	
		N	n (%)	N	n (%)
Brak zaostrzeń	72	44	26 (59)	16	9 (57)

Tabela 29.

Liczba zaostrzeń choroby u pacjentów z crFMF, którzy nie przyjmowali kolchicyny podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18]

Punkt końcowy	Ob [tyg.]	Wyniki	
		N	n (%)
Brak zaostrzeń	72	7	6 (86)

#### 5.1.2.2. Zmiana nasilenia objawów choroby

U istotnie większego odsetka pacjentów z grupy KAN w porównaniu do PLC odnotowano w ocenie lekarza brak lub minimalną aktywność choroby (PGA <2) w 16 tyg. badania, obserwacja ta dotyczyła wszystkich analizowanych zespołów chorobowych (Tabela 30).

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę KAN (150 mg q4w), zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do 300 mg (lub 4mg/kg mc.) q4w spowodowało zmniejszenie aktywności choroby u leczonych w tym reżimie, co finalnie skutkowało pogłębieniem różnicy pomiędzy grupą

przyjmująca KAN względem PLC w zadanym okresie obserwacji (Tabela 30). Tylko u pojedynczych pacjentów z grupy KAN w 16 tyg. badania obserwowano umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby (Tabela 31).

Tabela 30.

Brak lub minimalna aktywność choroby w ocenie lekarza (PGA < 2) wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER - porównanie KAN vs PLC [15]

Zespół	KAN		PLC		KAN vs PLC		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
<b>PGA &lt;2 w 16 tyg.</b>							
crFMF	31	20 (65)	32	3 (9)	6,88 [2,27; 20,85]	2 [2; 3]	<0,001
HIDS/MKD	37	17 (46)	35	2 (6)	8,04 [2,00; 32,29]	3 [2; 5]	0,001
TRAPS	22	10 (45)	24	1 (4)	10,91 [1,52; 78,42]	3 [2; 6]	0,006
<b>PGA &lt;2 z uwzględnieniem pacjentów, których dawkę podniesiono do 300 mg q4w przed dniem 29.</b>							
crFMF	31	23 (74)	32	3 (9)	7,91 [2,64; 23,71]	2 [2; 3]	<0,001
HIDS/MKD	37	25 (68)	35	2 (6)	11,82 [3,02; 46,26]	2 [2; 3]	<0,001
TRAPS	22	15 (68)	24	1 (4)	16,36 [2,35; 113,85]	2 [2; 3]	<0,001

OI: 16 tyg.

a) obliczenia własne

Tabela 31.

Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby po 16 tyg. leczenia KAN [19]

Zespół	KAN 150 q4w		
	N	Baseline, n (%)	16 tydz., n (%)
crFMF	31	28 (90)	1 (3)
HIDS/MKD	37	27 (73)	1 (3)
TRAPS	22	13 (59)	1 (5)

OI: 16 tyg.

Szczegółowe dane dostępne dla subpopulacji crFMF i HIDS/MKD zebrane na koniec trwającej 72 tyg. otwartej fazy badania wskazują, że niska aktywność choroby u pacjentów leczonych KAN (w schematach dobieranych indywidualnie zgodnie z protokołem badania) utrzymywała się w czasie (Tabela 32).

Tabela 32.

Aktywność choroby w ocenie lekarza (PGA) u pacjentów z crFMF oraz HIDS/MKD w 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18, 21]

Podgrupa	OI	n (%) <sup>a</sup>				
		Ciężka	Umiarkowana	Łagodna	Minimalna	Brak
<b>crFMF</b>						
Ogółem <sup>b</sup>	Baseline (N = 60)	17 (28)	34 (57)	9 (15)	0	0
	Początek 4. części badania (N = 59)	0	0	3 (5)	6 (10)	50 (85)

Podgrupa	OI	n (%) <sup>a</sup>				
		Ciężka	Umiarkowana	Łagodna	Minimalna	Brak
	Koniec 4. części badania (N = 59)	0	1 (2)	2 (3)	8 (14)	48 (81)
<2700 mg	Baseline (N = 44)	12 (27)	26 (59)	6 (14)	0	0
	Początek 4. części badania (N = 44)	0	0	1 (2)	3 (7)	40 (91)
	Koniec 4. części badania (N = 43)	0	0	2 (5)	5 (12)	36 (84)
≥2700mg	Baseline (N = 16)	5 (31)	8 (50)	3 (19)	0	0
	Początek 4. części badania (N = 15)	0	0	2 (13)	3 (20)	10 (67)
	Koniec 4. części badania (N = 16)	0	1 (6)	0	3 (19)	12 (75)
<b>HIDS/MKD</b>						
Dawka skumulowana <35 mg/kg	Baseline (N = 18)	1 (6)	13 (72)	4 (22)	0	0
	Początek 4. części badania (N = 18)	0	0	1 (6)	4 (22)	13 (72)
	Koniec 4. części badania (N = 18)	0	0	0	6 (33)	12 (67)
≥35 i <70 mg/kg	Baseline (N = 30)	6 (20)	17 (56)	7 (23)	0	0
	Początek 4. części badania (N = 30)	0	1 (3)	0	8 (27)	21 (70)
	Koniec 4. części badania (N = 29)	0	0	2 (7)	6 (21)	21 (72)
≥70 mg/kg	Baseline (N = 18)	3 (17)	10 (55)	5 (28)	0	0
	Początek 4. części badania (N = 18)	0	1 (6)	1 (6)	2 (11)	14 (77)
	Koniec 4. części badania (N = 18)	0	0	1 (6)	5 (28)	12 (67)

OI: 72 tyg.

a) Dane odczytane z wykresu.

Nasilenie choroby w badaniu CLUSTER oceniono także z użyciem narzędzia AIDAI. Mediana punktów AIDAI we wszystkich 3 kohortach u pacjentów otrzymujących KAN (w schematach dobieranych indywidualnie zgodnie z protokołem badania) znacznie zmniejszyła się w trakcie pierwszych 16 tyg. leczenia. Poprawa ta utrzymywała się przez cały okres trwania badania (dostępne dane do 40 tyg. leczenia) (Tabela 33, Rysunek 8). Zaobserwowano również wzrost odsetka pacjentów z nieaktywną chorobą (AIDAI < 9) (Tabela 34).

Tabela 33.

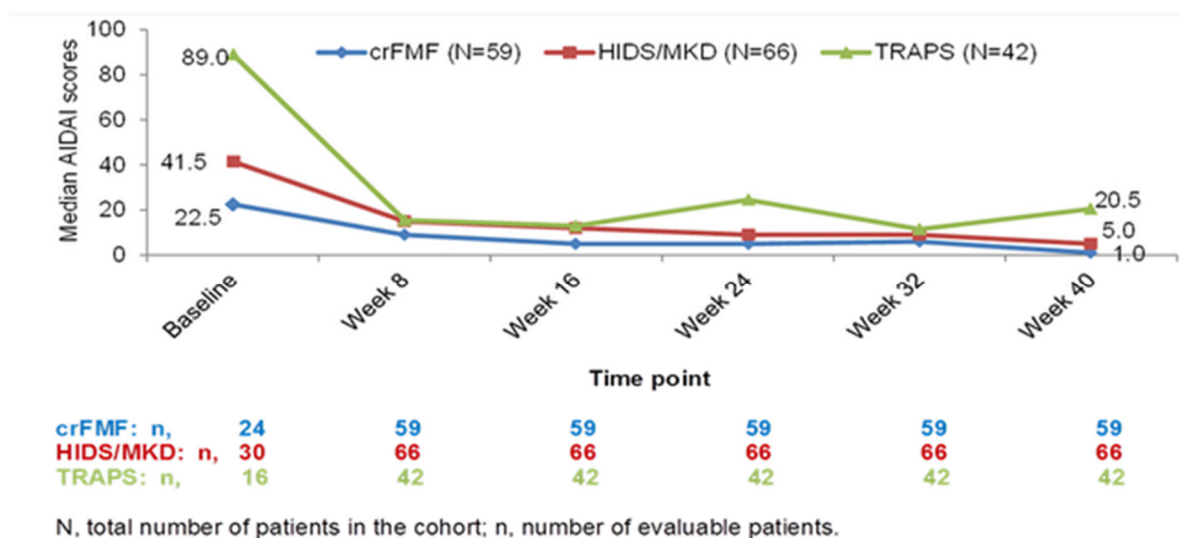
Zmiana wskaźnika AIDAI u pacjentów przyjmujących KAN w badaniu CLUSTER [17]

Zespół	Baseline		Tydzień 16.		Tydzień 40.		p
	N	Mediana	N	Mediana	N	Mediana	
crFMF	24	22,5	59	5,0	59	1,0	bd
HIDS/MKD	30	41,5	66	12,0	66	5,0	bd
TRAPS	16	89,0	42	13,0	42	20,5	bd

**Tabela 34.**  
**Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (AIDAI <9) w badaniu CLUSTER [17]**

Zespół	Baseline		Tydzień 40.		p
	N	n (%)	N	n (%)	
crFMF	59	3 (5,1)	59	41 (69,5)	bd
HIDS/MKD	66	4 (6,1)	66	37 (56,1)	bd
TRAPS	42	1 (2,4)	42	18 (42,9)	bd

**Rysunek 8.**  
**Zmiana wskaźnika AIDA w ciągu 40 tyg. terapii KAN w badaniu CLUSTER [17]**



### 5.1.2.3. Markery zapalne

Istotnie więcej pacjentów w grupie przyjmującej KAN (150 mg q4w) w porównaniu do PLC uzyskało normalizację poziomu CRP ( $\leq 10$  mg/l), zmianę tą obserwowano w przypadku wszystkich analizowanych zespołów (Tabela 35).

We wszystkich zespołach, u większego odsetka pacjentów przyjmujących KAN (150 mg q4w) obserwowano również spadek poziomu SAA  $\leq 10$  mg/l w porównanie do PLC. Różnica ta była jednak istotna statystycznie jedynie w kohorcie pacjentów z TRAPS, co w przypadku pozostałych chorób przerwało hierarchiczne testowanie statystyczne (Tabela 35).

Podobnie jak w ocenie wcześniejszych punktów końcowych, włączenie do analizy pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę i zwiększonym dawkowaniem w pierwszym miesiącu do 300 mg (lub 4 mg/kg m.c.) q4w spowodowało pogłębienie różnic pomiędzy KAN a PLC (Tabela 35).

Tabela 35.

Poziom markerów zapalnych po zastosowaniu terapii KAN w porównaniu do PLC wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER [15]

Zespół	KAN, n/N (%)		PLC, n/N (%)		KAN vs PLC		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
<b>CRP ≤10 mg/l w 16 tyg.</b>							
crFMF	31	21 (68)	32	2 (6)	<b>10,84 [2,77; 42,39]</b>	<b>2 [2; 3]</b>	<b>&lt;0,001</b>
HIDS/MKD	37	15 (41)	35	2 (6)	<b>7,09 [1,75; 28,80]</b>	<b>3 [2; 6]</b>	<b>0,002</b>
TRAPS	22	8 (36)	24	2 (8)	<b>4,36 [1,04; 18,37]</b>	<b>4 [2; 20]</b>	<b>0,030</b>
<b>CRP ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów, których dawkę podniesiono do 300 mg q4w przed dniem 29.</b>							
crFMF	31	23 (74)	32	2 (6)	<b>11,87 [3,05; 46,15]</b>	<b>2 [2; 2]</b>	<b>&lt;0,001</b>
HIDS/MKD	37	18 (49)	35	2 (6)	<b>8,51 [2,13; 34,04]</b>	<b>3 [2; 4]</b>	<b>&lt;0,001</b>
TRAPS	22	14 (64)	24	2 (8)	<b>7,64 [1,95; 29,87]</b>	<b>2 [2; 4]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SAA ≤10 mg/l w 16 tyg.</b>							
crFMF	31	8 (26)	32	0 (0)	<b>17,53 [1,06; 291,31]</b>	<b>4 [3; 11]</b>	0,057
HIDS/MKD	37	5 (14)	35	1 (3)	4,73 [0,58; 38,50]	RD = 0,11 [-0,02; 0,23]	0,156
TRAPS	22	6 (27)	24	0 (0)	14,13 [0,84; 237,10]	<b>4 [3; 14]</b>	<b>0,047</b>
<b>SAA ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów, których dawkę podniesiono do 300 mg q4w przed dniem 29.</b>							
crFMF	31	8 (26)	32	0 (0)	<b>17,53 [1,06; 291,31]</b>	<b>4 [3; 11]</b>	0,057
HIDS/MKD	37	7 (19)	35	1 (3)	6,62 [0,86; 51,11]	<b>7 [4; 44]</b>	0,060
TRAPS	22	7 (32)	24	0 (0)	16,30 [0,99; 269,77]	<b>4 [2; 10]</b>	<b>0,034</b>

OI: 16 tyg.

a) obliczenia własne

Szczegółowe dane dostępne dla subpopulacji crFMF zebrane na koniec trwającej 72 tyg. otwartej fazy badania wskazują, że niski poziom CRP u pacjentów utrzymywał się, z medianą stężeń CRP poniżej 10 mg we wszystkich pomiarach między 41. a 113. tygodniem (Tabela 36, Rysunek 9).

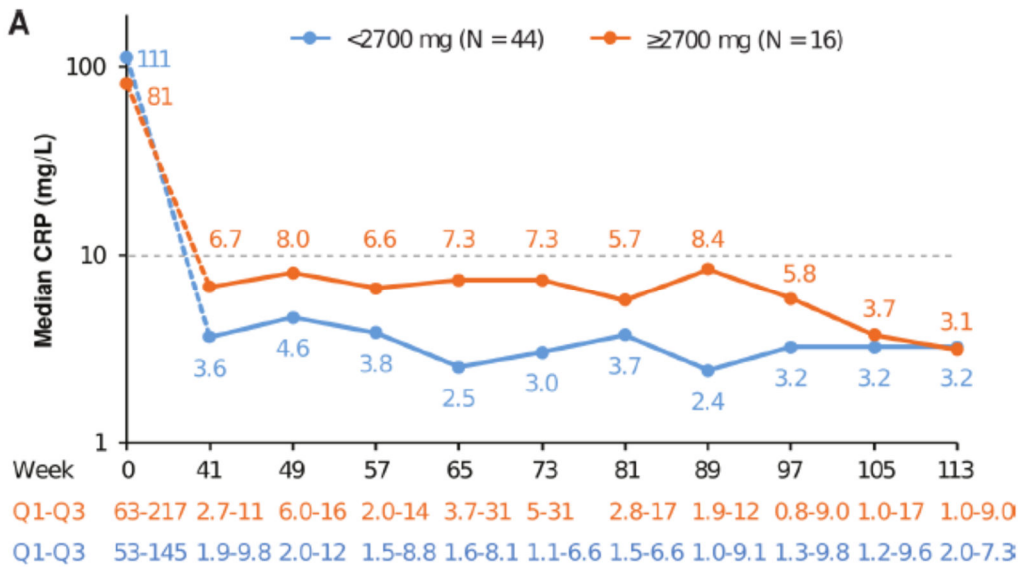
Dla tej samej grupy pacjentów, mediana poziomów SAA obserwowana w 4. części badania pozostawała powyżej granicy normy 10 mg/l. Wyższe wartości SAA obserwowano u pacjentów przyjmujących większe dawki KAN, co koreluje z cięższym przebiegiem choroby (Tabela 36, Rysunek 10).

Tabela 36.

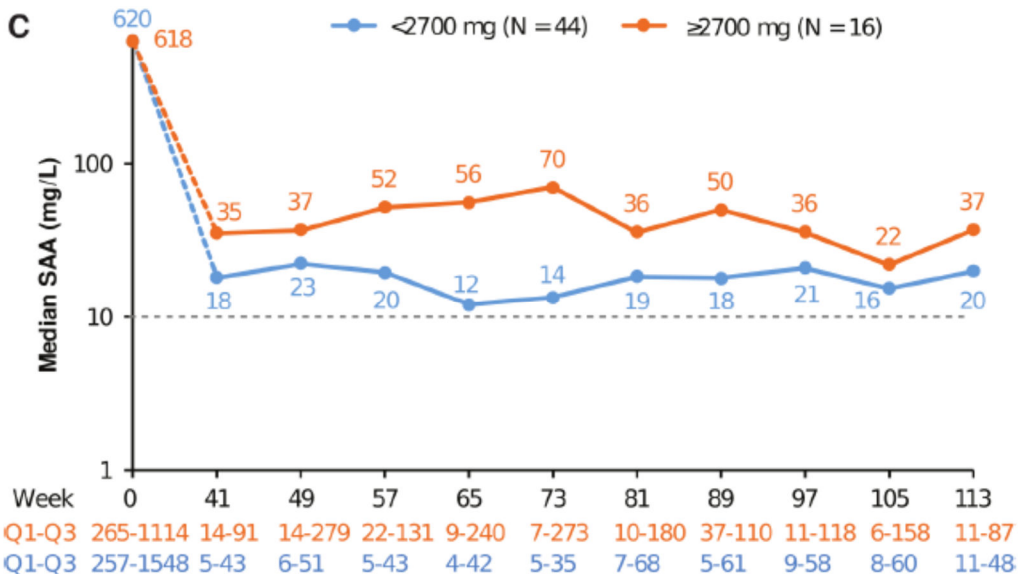
Poziom markerów zapalnych u pacjentów z crFMF na koniec 4. części badania CLUSTER w zależności od skumulowanej dawki KAN – faza otwarta [18]

Punkt końcowy	Ob [tyg.]	<2700 mg		≥2700mg	
		N	n (%)	N	n (%)
CRP ≤10 mg/L	72	44	35 (80)	16	12 (75)
SAA ≤10 mg/L	72	44	9 (21)	16	2 (13)

Rysunek 9.  
Mediana poziomu CRP u pacjentów z crFMF podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18]



Rysunek 10.  
Mediana poziomu SAA podczas 4 części badania CLUSTER u pacjentów z crFMF – faza otwarta [18]

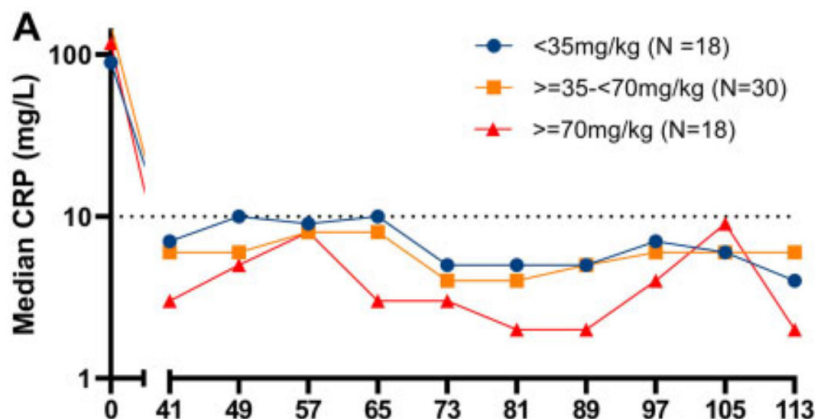


Szczegółowe dane dla subpopulacji HIDS/MKD również wskazują, że poziom CRP był dobrze kontrolowany przez cały okres 72-tygodniowej obserwacji. Mediana stężenia CRP w większości przypadków utrzymywała się poniżej 10 mg/l we wszystkich podgrupach pacjentów. W grupie przyjmującej skumulowaną dawkę KAN  $\geq 70$  mg/kg, wartości mediany CRP były nieco niższe, niż w grupach, w których zaordynowano skumulowaną dawkę KAN  $< 70$  mg/kg (Rysunek 11). Odnotowano gwałtowny spadek mediany stężenia SAA po rozpoczęciu terapii KAN. Podczas 72 tyg. obserwacji mediana stężenia SAA utrzymywała się na stałym poziomie, nieznacznie powyżej górnej granicy

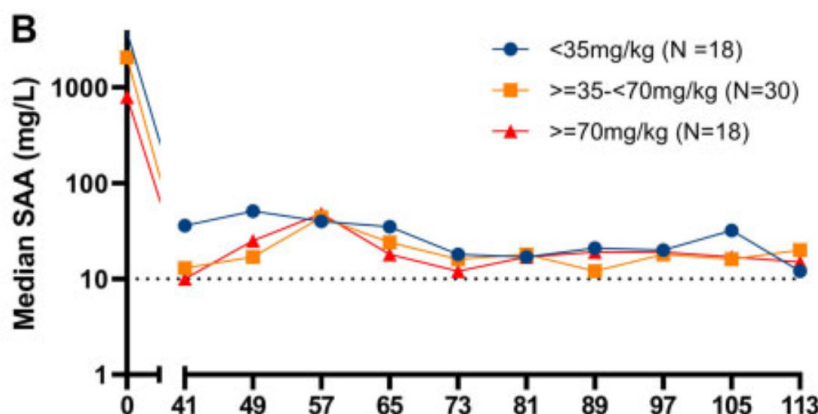


normy (10 mg/l) niezależnie od skumulowanej dawki KAN. W 113 tyg. mediana SAA w badanej populacji wyniosła 16 mg/l [IQR 635], w żadnej z grup nie przekroczono wartości 20 mg/l. Najwyższe stężenia SAA raportowano u pacjentów z grupy, dla której skumulowana dawka KAN nie przekraczała 35 mg/kg (Rysunek 12) [21].

Rysunek 11.  
Mediana poziomu CRP u pacjentów z HIDS/MKD podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [21]



Rysunek 12.  
Mediana poziomu SAA podczas 4 części badania CLUSTER u pacjentów z HIDS/MKD – faza otwarta [21]



#### 5.1.2.4. Jakość życia

Analiza dla pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę KAN wskazuje, że aktywne leczenie wiąże się z wczesną, istotną poprawą jakości życia mierzoną z użyciem różnych narzędzi w stosunku do wartości wyjściowych. Poprawą tą uznano za klinicznie istotną – wyjątek stanowią pacjenci pediatryczni z TRAPS, u których mimo poprawy, nie osiągnięto tak wyraźnego efektu (dotyczy skali CHQ-PF50 PsS) [23]. Uzyskane wyniki były spójne w grupie pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych. Na początku badania odnotowywano relatywnie niskie mediany wyników (świadczące o pogorszeniu jakości życia), w szczególności odnoszących się do komponenty fizycznej skal SF-12 i CHQ-PF50. Niemniej w wyniku zastosowanego leczenia KAN wyniki te uległy znacznej poprawie już w 17. tyg., osiągając wartości zbliżone do wartości obserwowanych w populacji ogólnej (normy dla

populacji amerykańskiej). Podobnie w odniesieniu do komponenty psychospołecznej CHQ-PF50 / mentalnej SF-12 wyniki uległy poprawie zbliżając się do wyników uzyskiwanych w populacji ogólnej. Poprawa ta utrzymywała się do 41. tyg. obserwacji [22]. Ocena zaburzeń funkcjonalnych z wykorzystaniem skali SDS (ang. *Sheehan Disability Scale*) również wskazuje na poprawę we wszystkich badanych kohortach pacjentów (Tabela 37) [22].

**Tabela 37.**  
Jakość życia pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER [22]

Zespół	Baseline		Koniec 2. części badania tydzień 17.		Koniec 3. części badania tydzień 41.	
	N	Mediana [IQR]	N	Mediana [IQR]	N	Mediana [IQR]
<b>SF-12 PCS</b>						
<b>crFMF</b>	33	38 [31; 44]	32	47 [42; 56]	30	49 [45; 56]
<b>HIDS/MKD</b>	15	34 [31; 46]	15	55 [47; 58]	15	54 [49; 56]
<b>TRAPS</b>	16	35 [30; 38]	16	46 [40; 56]	15	44 [36; 50]
<b>SF-12 MCS</b>						
<b>crFMF</b>	33	42 [30; 46]	33	46 [37; 57]	32	50 [40; 57]
<b>HIDS/MKD</b>	15	46 [36; 57]	15	52 [45; 59]	15	51 [45; 57]
<b>TRAPS</b>	16	41 [31; 50]	16	48 [41; 55]	15	52 [43; 58]
<b>CHQ-PF50 PhS</b>						
<b>crFMF</b>	21	26 [14; 30]	21	51 [41; 53]	21	50 [43; 54]
<b>HIDS/MKD</b>	36	26 [16; 36]	36	37 [22; 50]	31	47 [26; 51]
<b>TRAPS</b>	17	29 [16; 35]	15	51 [39; 54]	13	49 [46; 52]
<b>CHQ-PF50 PsS</b>						
<b>crFMF</b>	21	43 [39; 50]	21	56 [42; 59]	21	51 [48; 59]
<b>HIDS/MKD</b>	36	45 [36; 51]	36	49 [39; 57]	31	53 [42; 59]
<b>TRAPS</b>	17	47 [39; 52]	15	52 [38; 61]	13	53 [48; 62]
<b>SDS<sup>a</sup> wynik ogólny</b>						
<b>crFMF</b>	52	18 [14; 25]	45	6 [0; 17]	43	3 [0; 14]
<b>HIDS/MKD</b>	59	17 [11; 23]	45	7 [0; 15]	49	5 [0; 12]
<b>TRAPS</b>	33	16 [12; 25]	25	4 [0; 12]	27	7 [0; 12]
<b>SDS praca/szkoła</b>						
<b>crFMF</b>	52	6 [5; 8]	45	2 [0; 6]	43	1 [0; 5]
<b>HIDS/MKD</b>	59	6 [4; 8]	45	3 [0; 5]	49	2 [0; 5]
<b>TRAPS</b>	33	6 [5; 8]	25	2 [0; 3]	27	3 [0; 4]
<b>SDS życie społeczne</b>						
<b>crFMF</b>	56	6 [4; 8]	52	2 [0; 6]	53	1 [0; 5]
<b>HIDS/MKD</b>	63	6 [4; 8]	52	2 [0; 5]	55	1 [0; 4]
<b>TRAPS</b>	38	6 [3; 8]	33	1 [0; 4]	34	2 [0; 5]

SDS (ang. *Sheehan Disability Scale*) skala do oceny sprawności funkcjonalnej w 3 domenach (praca/szkoła, życie społeczne oraz obowiązki domowe i rodzinne) ocenianych w 10 stopniowej skali VAS. Zero oznacza brak zaburzeń sprawności funkcjonalnej, natomiast 30 to najwyższa

wartość zakresu, która oznacza wysokie zaburzenie sprawności funkcjonalnej. Wynik  $\geq 5$  w każdej z trzech domen oznacza znaczące pogorszenie.

### 5.1.2.5. Profil bezpieczeństwa

Częstość występowania i profil zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD i TRAPS były porównywalne pomiędzy badanymi grupami w każdej kohorcie i pomiędzy kohortami. Odsetek chorych przerywających badanie z powodu AE był przy tym niewielki (poniżej 3%). Nie zaobserwowano infekcji oportunistycznych, gruźlicy ani zgonów.

Najczęściej występującym AE u pacjentów z crFMF, HIDS/MKD i TRAPS były infekcje (głównie górnych dróg oddechowych). Innymi często obserwowanymi AE były: gorączka, ból głowy, biegunka, ból brzucha i reakcja w miejscu podania, przy czym tylko w przypadku tego ostatniego punktu częstość zdarzeń była wyższa w grupach KAN niż PLC (Tabela 38, Tabela 39).

**Tabela 38.**  
Profil bezpieczeństwa w badaniu CLUSTER – liczba pacjentów ze zdarzeniem [15, 19, 20]

Punkt końcowy	crFMF		HIDS/MKD		TRAPS	
	KAN (N=58), n (%)	PLC (N=32), n (%)	KAN (N=68), n (%)	PLC (N=35), n (%)	KAN (N=43), n (%)	PLC (N=24), n (%)
<b>AE ogólne</b>						
<b>SAE</b>	8 (14)	2 (6)	9 (13)	4 (11)	1 (2)	1 (4)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	0 (0)	0 (0)	1 (2) <sup>a</sup>	1 (3) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>
<b>Zgon</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Szczegółowe AE</b>						
<b>Przeciwciała przeciwko KAN</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Infekcje oportunistyczne</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Gruźlica</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

OI: 40 tyg.

a) faza 2. badania - zapalenie osierdzia; b) faza 2. badania - zaostrzenie HIDS; c) zgodnie z zapisami autorów badania oraz dokumentacji EMA – w 3 .części badania u pojedynczych pacjentów z zespołem TRAPS (KAN i PLC) doszło do przerwania terapii z powodu neutropenii

**Tabela 39.**  
**Profil bezpieczeństwa w badaniu CLUSTER – częstość zdarzeń [15]**

Punkt końcowy	Skumulowane PLC (8,0 p-y), liczba zdarzeń (częstość / 100 p-y) <sup>a</sup>	KAN, liczba zdarzeń (częstość / 100 p-y) na koniec części 2 badania			KAN, liczba zdarzeń (częstość / 100 p-y) – skumulowana część 2 i 3 badania			
		crFMF (16,4 p-y)	MKD (19,1 p-y)	TRAPS (12,1 p-y)	crFMF (45,6 p-y)	MKD (51,0 p-y)	TRAPS (39,2 p-y)	
<b>AE ogólne</b>								
<b>AE</b>	<b>Uwzględniające gorączkę oraz zaostrenie</b>	136 (1693,0)	134 (816,7)	251 (1313,6)	112 (925,7)	332 (728,2)	613 (1201,2)	265 (676,2)
	<b>Nieuwzględniające gorączki i zaostrenia</b>	114 (1419,6)	126 (768,2)	243 (1272,2)	111 (917,3)	306 (671,0)	591 (1158,8)	261 (665,8)
<b>SAE</b>	<b>Uwzględniające zaostrenie</b>	8 (99,6)	7 (42,7)	11 (57,6)	3 (24,8)	17 (37,3)	20 (39,2)	5 (12,8)
	<b>Nieuwzględniające zaostrenia</b>	6 (74,7)	7 (42,7)	8 (41,9)	3 (24,8)	14 (30,7)	14 (27,4)	5 (12,8)
	<b>Zgon</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>Szczegółowe AE</b>								
	<b>Ból stawów</b>	2 (24,9)	2 (12,2)	9 (47,1)	1 (8,3)	7 (15,4)	20 (39,2)	9 (23,0)
	<b>Ból głowy</b>	7 (87,1)	5 (30,5)	12 (62,8)	2 (16,5)	13 (28,5)	25 (49,0)	11 (28,1)
	<b>Reakcja w miejscu podania</b>	1 (12,4)	13 (79,2)	8 (41,9)	8 (66,1)	20 (43,9)	17 (33,3)	11 (28,1)
	<b>Infekcje</b>	19 (236,5)	28 (170,6)	72 (376,8)	26 (214,9)	79 (173,3)	160 (313,5)	58 (148,0)
	<b>Ciężkie infekcje</b>	2 (24,9)	1 (6,1)	4 (20,9)	0	3 (6,6)	7 (13,7)	0
	<b>Infekcje oportunistyczne</b>	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Gruźlica</b>	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Ból brzucha</b>	9 (112,0)	6 (36,6)	6 (31,4)	4 (33,1)	12 (26,3)	15 (29,4)	10 (25,5)
	<b>Zapalenie płuc</b>	1 (12,4)	0	2 (10,5)	0	0	3 (5,9)	0

p-y – pacjentolata (ang. *person-years*)

a) Skumulowana grupa PLC obejmuje pacjentów we wszystkich trzech kohortach, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania.

Zgodnie z materiałami przedstawionymi przez analityków FDA, u niewielkiego odsetka leczonych KAN obserwowano pogorszenie parametrów hematologicznych – neutropenię w stopniu 2: odnotowano u 7% pacjentów, zaś w stopniu 3 u 1%. Skorygowana względem ekspozycji częstość występowania AE związanych z neutropenią na 100 pacjento-lat była niska i porównywalna we wszystkich kohortach pacjentów leczonych KAN (danych szczegółowych w materiałach źródłowych nie przedstawiono).

Szczegółowe dane dostępne dla subpopulacji crFMF zebrane na koniec trwającej 72 tyg. otwartej fazy badania wskazują, że współczynnik AE skorygowany o ekspozycję w 4. części badania wynosił 1,53 na 100 pacjentodni i był numerycznie wyższy w grupie  $\geq 2700$  mg w porównaniu do grupy  $< 2700$  mg. Większość zdarzeń niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Niektóre częste zdarzenia niepożądane były związane z objawami zaostrzeń FMF, (m.in. gorączka), i były zgłaszane częściej w grupie  $\geq 2700$  mg, co przyczyniło się do różnicy w ogólnej częstości między obiema grupami. Najczęściej zgłaszaną grupą zdarzeń były infekcje, które obserwowano u 70% pacjentów (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Profil bezpieczeństwa KAN u pacjentów z crFMF w 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18]**

PK	Liczba zdarzeń (częstość / 100 p-d)		
	Ogółem (28 994 p-d)	$< 2700$ mg (20 619 p-d)	$\geq 2700$ mg (8375 p-d)
<b>AE ogólne</b>			
<b>AE ogółem</b>	458 (1,53)	297 (1,38)	161 (1,92)
<b>AE ogółem, z wykluczeniem FMF i gorączki</b>	262 (1,21)	126 (1,50)	388 (1,30)
<b>SAE</b>	23 (0,08)	20 (0,09)	3 (0,04)
<b>AE prowadzące do przerwania badania</b>	1 ( $< 0,01$ ) <sup>a</sup>	1 ( $< 0,01$ ) <sup>a</sup>	0
<b>Szczegółowe AE</b>			
<b>Infekcje</b>	107 (0,36)	79 (0,37)	28 (0,33)
<b>Ciężkie infekcje</b>	6 (0,02)	5 (0,02)	1 (0,001)
<b>Ból głowy</b>	18 (0,06)	13 (0,06)	5 (0,06)
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	16 (0,05)	9 (0,04)	7 (0,08)
<b>Gorączka</b>	14 (0,05)	9 (0,04)	5 (0,06)
<b>Ból stawów</b>	14 (0,05)	9 (0,04)	5 (0,06)
<b>Ból brzucha</b>	6 (0,03)	10 (0,12)	16 (0,06)

p-d – pacjentodni (ang. *person-days*).

a) z powodu pyoderma gangrenosum – niezwiązane z leczeniem

Szczegółowe dane dostępne dla subpopulacji HIDS/MKD zebrane na koniec trwającej 72 tyg. otwartej fazy badania wskazują, że współczynnik AE skorygowany o ekspozycję w 4. części badania w tej grupie chorych wynosił 10,3 na 100 pacjentodni i, podobnie jak w subpopulacji FMF, był numerycznie wyższy w grupach przyjmujących wyższe skumulowane dawki KAN (35–70 i  $\geq 70$  mg/kg) w porównaniu do grupy  $< 35$  mg/kg. Większość zdarzeń niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Niektóre typowe zdarzenia niepożądane, takie jak ból brzucha, gorączka były

związane z objawami zaostrzeń choroby. Najczęściej zgłaszaną grupą zdarzeń były infekcje (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Profil bezpieczeństwa KAN u pacjentów z HIDS/MKD w 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [21]

PK	Liczba zdarzeń (częstość / 100 p-d)			
	Ogółem (33 733 p-d)	<35 mg/kg (9159 p-d)	≥35 i <70 mg/kg (15 336 p-d)	≥70 mg (9238 p-d)
<b>AE ogólne</b>				
<b>AE ogółem</b>	951 (10,3)	172 (6,85)	501 (11,9)	278 (11,0)
<b>SAE</b>	28 (0,30)	7 (0,28)	12 (0,29)	9 (0,36)
<b>Zgon</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Szczegółowe AE</b>				
<b>Infekcje</b>	252 (2,73)	56 (2,23)	119 (2,83)	77 (3,04)
<b>Ciężkie infekcje</b>	11 (0,12) <sup>a</sup>	4 (0,16)	4 (0,10)	3 (0,12)
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	20 (0,22)	5 (0,20)	10 (0,24)	5 (0,20)
<b>Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	25 (0,27)	7 (0,28)	5 (0,12)	13 (0,51)
<b>Gorączka</b>	130 (1,41)	11 (0,44)	84 (2,00)	35 (1,38)
<b>Grypa</b>	22 (0,24)	8 (0,32)	7 (0,17)	7 (0,28)
<b>Ból głowy</b>	48 (0,52)	4 (0,16)	30 (0,71)	14 (0,55)
<b>Ból brzucha</b>	20 (0,22)	4 (0,16)	13 (0,31)	3 (0,12)

p-d – pacjentodni (ang. *person-days*).

a) 3 przypadki zapalenia płuc oraz po jednym przypadku: ropień odbytu, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusem opryszczki, grypa, zapalenie jader, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie migdałków.

### 5.1.3. Skuteczność ANA w zespole crFMF

#### 5.1.3.1. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie (średnio mniej niż 1 atak miesięcznie), po 4 miesiącach trwania badania, raportowano u 50% chorych w grupie ANA, podczas gdy w grupie PLC żaden z pacjentów nie osiągnął tego punktu końcowego. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p = 0,005$ ). Zbliżone wyniki uzyskano także w analizie *post-hoc* oceniając odpowiedź na leczenie z użyciem zmodyfikowanego narzędzia FMF50 (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
Odpowiedź na leczenie w populacji crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24]

Punkt końcowy	ANA		PLC		ANA vs PLC		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT [95% CI] <sup>a</sup>	p
<b>Liczba pacjentów ze średnio</b>	12	6 (50)	13	0 (0)	14,0 [0,87; 224,68]	<b>2 [2; 5]</b>	<b>0,005</b>

Punkt końcowy	ANA		PLC		ANA vs PLC		p
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>&lt;1 atakiem na mies.</b>							
<b>Odsetek pacjentów z FMF50</b>	12	10 (83)	13	4 (31)	<b>11,25 [1,65; 76,85]</b>	<b>2 [2; 6]</b>	<b>&lt;0,008</b>

OI: 4 mies.

a) obliczenia własne.

W trakcie trwania badania, średnia liczba ataków ogółem na miesiąc była istotnie niższa w grupie pacjentów przyjmujących ANA w porównaniu do PLC ( $p = 0,037$ ; Tabela 43). W ramieniu ANA, u 7 chorych zaobserwowano >90% redukcję liczby ataków, natomiast w przypadku 5 pozostałych częstotliwość ataków uległa redukcji, jednak w mniejszym stopniu. Jednak zgodnie z informacją podaną przez autorów przeglądu systematycznego Wu 2018 [8], ryzyko wystąpienia ataku w 4 mies. terapii ANA wynosi  $RR = 0,76 [0,54; 1,07]$  (dane uzyskane od autorów badania Ben-Zvi 2017). Istotną statystycznie różnicę na korzyść ANA obserwowano w przypadku zmniejszenia liczby ataków ze strony stawów ( $p = 0,019$ ), natomiast nie uzyskano istotnej różnicy dla liczby ataków ze strony brzucha oraz klatki piersiowej.

**Tabela 43.****Liczba ataków u pacjentów z crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24]**

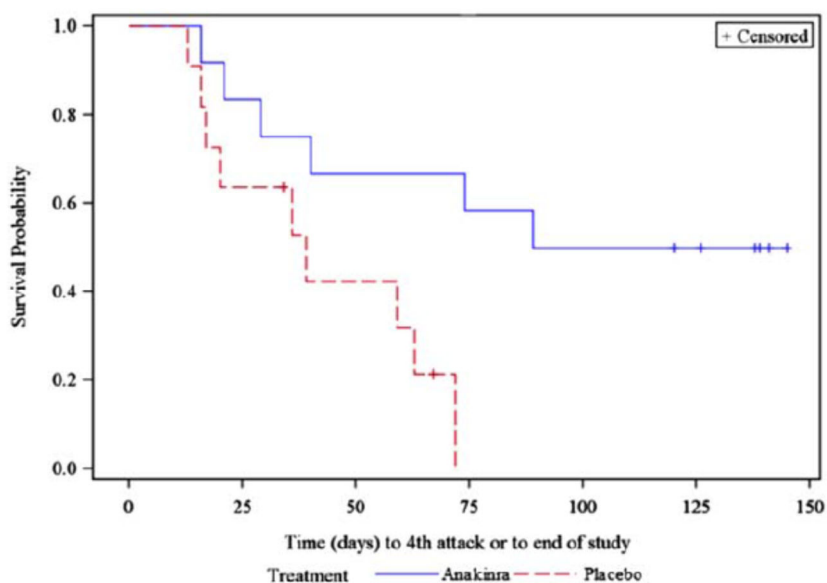
Punkt końcowy	ANA, średnia (SD)				PLC, mediana [zakres]				ANA vs PLC	p
	N	Baseline	N	Wartość końcowa	N	Baseline	N	Wartość końcowa	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Liczba ataków w miesiącu<sup>b</sup></b>	12	4,6 (4,3)	12	1,7 (1,7)	13	5 (2,5)	11	3,5 (1,9)	<b>-1,8 [-3,3; -0,3]</b>	<b>0,037</b>

OI: 4 mies.

a) Obliczenia własne; dotyczy różnicy wartości końcowych; b) zgodnie z informacją podaną przez autorów przeglądu systematycznego Wu 2018 [8] ryzyko wystąpienia ataku w 4 mies. terapii ANA względem PLC wynosi  $RR = 0,76 [0,54; 1,07]$ 

W badaniu dokonano również analizy *post-hoc* dla czasu do wystąpienia 4 ataku choroby. U pacjentów z grupy PLC czas ten był istotnie statystycznie krótszy (średnia [SD]: 39,6 [22,2] dnia) w porównaniu do pacjentów aktywnie leczonych ANA (średnia [SD]: 89,8 [51,6] dnia) ( $p = 0,015$ ) (Rysunek 13).

**Rysunek 13.**  
**Czas do 4. ataku choroby w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24]**



### 5.1.3.2. Markery zapalne

W wyniku zastosowania terapii ANA, w 4-miesięcznym horyzoncie czasowym, obserwowano wyraźne zmniejszenie średnich wartości stężeń markerów zapalnych CRP i SAA względem wartości wyjściowych, przy czym, dla ostatnich pomiarów nie osiągnięto istotnej różnicy statystycznej w porównaniu z PLC ( $p = 0,069$ ) (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
**Poziom markerów zapalnych wśród pacjentów z crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24]**

Punkt końcowy	ANA, średnia (SD)				PLC, mediana [zakres]				ANA vs PLC	p
	N	Baseline	N	Wartość końcowa	N	Baseline	N	Wartość końcowa	MD [95% CI]	
CRP [mg/l]	10	23,3 (38,2)	10	3,9 (3,6)	10	43,5 (54,2)	10	19,9 (18)	- <sup>a</sup>	0,069
SAA [mg/l]	11	104,1 (186)	10	11,1 (19,1)	6	218,5 (368,2)	6	110,3 (131)	- <sup>a</sup>	0,069

OI: 4 mies.

a) Ze względu na znacznie różne wartości *baseline* w grupie ANA i PLC odstąpiono od obliczeń własnych MD na podstawie wartości końcowych.

### 5.1.3.3. Jakość życia

Jakość życia mierzona skalą VAS po zastosowaniu terapii ANA zwiększyła się względem wartości wyjściowych i była istotnie wyższa od tej uzyskanej w grupie pacjentów przyjmujących PLC ( $p = 0,045$ ) (Tabela 45).



**Tabela 45.**  
**Jakość życia pacjentów z crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24]**

Punkt końcowy	ANA, średnia (SD)				PLC, średnia (SD)				ANA vs PLC	p
	N	Baseline	N	Wartość końcowa	N	Baseline	N	Wartość końcowa	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Jakość życia mierzona skalą 10-cm VAS</b>	12	4 (2,3)	12	7,7 (2,3)	13	3,9 (1,5)	6	4,2 (2,9)	<b>3,5 [0,8; 6,2]</b>	<b>0,045</b>

Ol: 4 mies.

a) obliczenia własne; dotyczy różnicy wartości końcowych

#### 5.1.3.4. Profil bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ANA a PLC w częstości występowania działań niepożądanych w 4-miesięcznym horyzoncie czasowym. Reakcje w miejscu podania obserwowano u niespełna 50% leczonych (niezależnie od zastosowanej interwencji). W badaniu nie zaobserwowano żadnego SAE. (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
**Profil bezpieczeństwa w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24]**

PK	ANA (N=12)	PLC (N=13)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD/NNH [95% CI] <sup>a</sup>	p
<b>AE ogólne</b>					
<b>AE ogółem</b>	10 (83)	11 (84)	0,91 [0,11; 7,72]	-0,01 [-0,30; 0,28]	bd
<b>SAE</b>	0 (0)	0 (0)	-	-	bd
<b>AE związane z leczeniem</b>	2 (17)	4 (31)	0,54 [0,12; 2,44]	0,36 [-0,01; 0,73]	bd
<b>Przerwanie terapii z powodu AE</b>	0 (0)	2 (15) <sup>b</sup>	0,22 [0,01; 4,08]	-0,15 [-0,40; 0,09]	bd
<b>AE szczegółowe</b>					
<b>Infekcje</b>	4 (33)	3 (23)	1,67 [0,29; 9,71]	0,10 [-0,25; 0,45]	bd
<b>AE związane z układem mięśniowo-szkieletowym<sup>c</sup></b>	5 (42)	8 (62)	0,45 [0,09; 2,22]	-0,20 [-0,58; 0,19]	bd
<b>Reakcja w miejscu podania</b>	5 (42)	6 (46)	0,90 [0,37; 2,20]	-0,04 [-0,43; 0,34]	bd
<b>Ból głowy</b>	6 (50)	5 (39)	1,30 [0,53; 3,17]	0,12 [-0,27; 0,50]	bd

Ol: 4 mies.

a) Obliczenia własne; b) Reakcja alergiczna oraz ciąża; c) Ból dolnego odcinka pleców, bóle stawów, bóle kończyn.

## 5.2. Badania eksperymentalne – nRCT

### 5.2.1. Skuteczności i bezpieczeństwo KAN

#### 5.2.1.1. Odpowiedź na leczenie

##### CAPS

Odpowiedź całkowita na leczenie KAN zdefiniowana jako remisja kliniczna i serologiczna w warunkach eksperymentu medycznego wystąpiła u większości pacjentów z CAPS. Odsetek pacjentów, u których po podaniu KAN obserwowano całkowity brak lub minimalną aktywność choroby i jednocześnie normalizację markerów zapalnych wynosił od 78% do 100% (Tabela 47). Autorzy odnalezionych badań zwracają przy tym uwagę, że w przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli zdefiniowanej w protokole pełnej odpowiedzi, raportowano poprawę poszczególnych objawów chorobowych m.in. spadek poziomu CRP/SAA lub poprawę w przebiegu choroby lub ustąpienie wysypki skórnej, co jest potwierdzeniem odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Uzyskanie poprawy w kontrolowaniu bólu głowy w przebiegu NOMID po zastosowaniu KAN obserwowano u znacznej części leczonych (ponad 75% badanych), jednak osiągnięcie pełnej odpowiedzi w OUN było możliwe tylko u nielicznych pacjentów często z wykorzystaniem najwyższych zarejestrowanych dawek KAN (Tabela 47).

Zaostrzenia CAPS w przebiegu terapii KAN obserwowano u odsetka pacjentów nieprzekraczającego 20%, dane szczegółowe wskazują przy tym, że zaostrzenia najczęściej raportowano u pacjentów z najcięższą postacią CAPS tj. NOMID (ponad połowa leczonych). W populacji pacjentów CAPS ogółem, częściej dochodziło do zaostrzenia obserwowanego w parametrach serologicznych niż w przebiegu klinicznym choroby (Tabela 48).

**Tabela 47.**  
Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (populacja CAPS)

PK	Badanie	Zespół	Wiek	Dawka KAN	OI	Wynik	
						N	n (%)
<b>Odpowiedź całkowita</b>							
<b>Remisja kliniczna i serologiczna</b>	Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]	MWS, NOMID	4–17 lat	150 mg 2 mg/kg (≤40 kg)	1 dawka	7	7 (100)
	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43)* lat	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	414 [29–687] <sup>#</sup> dni	109	85 (78)
	Imagawa 2013 [33–35]	FCAS, MWS, NOMID	14,8 [2–48] <sup>#</sup> lat	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg.	19	18 (95)
					48 tyg. <sup>a</sup>	19	19 (100)
				100 tyg. <sup>a</sup>	19	19 (100)	

PK	Badanie	Zespół	Wiek	Dawka KAN	OI	Wynik	
						N	n (%)
	Imagawa 2013 [33–35]	NOMID	14,8 [2–48] <sup>#</sup> lat	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg.	12	11 (92)
	Brogan 2019 [40–42]	FCAS, MWS, NOMID	31 [1–59] <sup>#</sup> mies.	2–8 mg/kg q8w	56 tyg.	17 <sup>c</sup>	16 (94)
					152 tyg.	17 <sup>c</sup>	17 (100)
					6 mies.	6	0 (0)
<b>Remisja zapalenia w OUN</b>	Sibley 2015 [26, 27]	NOMID	18,7 [11–34] <sup>*</sup> lat	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	12 mies.	4	1 (25)
					18 mies.	3	1 (33)
					24 mies.	2	0 (0)
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie</b>							
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43) <sup>*</sup> lat	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	414 [29–687] <sup>#</sup> dni	109	108 (99)
<b>Odpowiedź zapalna</b>							
					6 mies.	6	4 (67)
<b>Remisja zapalenia</b>	Sibley 2015 [26, 27]	NOMID	18,7 [11–34] <sup>*</sup> lat	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	12 mies.	4	4 (100)
					18 mies.	3	3 (100)
					24 mies.	2	2 (100)
<b>Odpowiedź w OUN</b>							
					6 mies.	6	0 (0) <sup>d</sup>
<b>Remisja w OUN</b>	Sibley 2015 [26, 27]	NOMID	18,7 [11–34] <sup>*</sup> lat	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	12 mies.	4	1 (25)
					18 mies.	3	1 (33)
					24 mies.	2	0 (0)
					8 dni	12	4 (33)
<b>Remisja w OUN</b>	Imagawa 2013 [33–35]	NOMID	14,8 [2–48] <sup>b</sup> lat	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg.	12	5 (42) <sup>e</sup>
					48 tyg. <sup>a</sup>	12	7 (58)
					100 tyg. <sup>a</sup>	12	7 (58)

\* Średnia (SD) [zakres]; # Mediana [zakres]

a) Źródło: Yokota 2017 [34]; b) Wiek podano dla całej populacji uwzględnionej w badaniu; c) 35% pacjentów <2 r.ż.; d) Żaden pacjent nie miał remisji zdefiniowanej w protokole, niemniej 5 pacjentów miało remisję w postaci zmniejszenia nasilenia bólu głowy, 1 pacjent miał remisję w postaci prawidłowej liczby leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym jednak bez zmniejszenia nasilenia bólów głowy; e) U 9 (75%) pacjentów stwierdzono remisję choroby w oparciu o punkty końcowe dotyczące bólu głowy;

Tabela 48.

Zaostrzenie / nawrót choroby u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS)

Badanie	Zespół	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik	
					N	n (%)
<b>Zaostrzenie / nawrót choroby</b>						
<b>Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]</b>	FCAS, MWS, NOMID	Średnia (SD) = 30,9 (18,43)	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	Mediana 414 dni	141	14 (10)

Badanie	Zespół	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik	
					N	n (%)
Imagawa 2013 [33–35]	FCAS, MWS, NOMID	14,8 [2-48]	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg.	18 <sup>a</sup>	4 (22)
				24-48 tyg. <sup>b</sup>	19	3 (16)
				48-100 tyg. <sup>b</sup>	19	1 (5)
Imagawa 2013 [33–35]	NOMID	14,8 [2-48] <sup>c</sup>	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg.	12	3 (25)
				24-48 tyg. <sup>a</sup>	12	9 (75)
				48-100 tyg. <sup>a</sup>	12	0 (0)
				24 mies.	9	4/9 (44)
<b>Zaostrzenie kliniczne</b>						
Imagawa 2013 [33–35]	FCAS, MWS, NOMID	14,8 [2-48]	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg. <sup>b</sup>	18 <sup>a</sup>	6 (33)
				24-48 tyg. <sup>b</sup>	19	4 (21)
				48-100 tyg. <sup>b</sup>	19	1 (5)
<b>Zaostrzenie serologiczne</b>						
Imagawa 2013 [33–35]	FCAS, MWS, NOMID	14,8 [2-48]	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg. <sup>b</sup>	18 <sup>a</sup>	6 (33)
				24-48 tyg. <sup>b</sup>	19	8 (42)
				48-100 tyg. <sup>b</sup>	19	5 (26)
<b>Zaostrzenie w OUN</b>						
Imagawa 2013 [33–35]	NOMID	14,8 [2-48] <sup>c</sup>	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg.	12	3 (25)
				24-48 tyg. <sup>a</sup>	12	9 (75)
				48-100 tyg. <sup>a</sup>	12	0 (0)
				24 mies.	9	4/9 (44)

a) W odniesieniu do pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie; b) Źródło: Yokota 2017 [34]; c) Wiek podano dla całej populacji uwzględnionej w badaniu.

## TRAPS

U pacjentów z TRAPS całkowitą odpowiedź na leczenie KAN w dniu 8. uzyskało 80% pacjentów. W ciągu kolejnych 7 dni – odsetek ten wzrósł do 95%, przy czym u niektórych leczonych konieczne było podanie dodatkowej dawki KAN (Tabela 49). Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego pozostali w remisji klinicznej w 4-miesięcznym okresie leczenia. Mediana czasu do uzyskania remisji klinicznej wynosiła 4 dni (Tabela 50).

W badaniu po 4-miesięcznym okresie leczenia KAN nastąpiła 5-miesięczna faza odstawienia. U pacjentów, po medianie 91,5 dnia od ostatniej dawki KAN, wystąpił nawrót choroby (Tabela 50). W ciągu 2 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii KAN zaobserwowano ponowną odpowiedź na leczenie na poziomie zbliżonym do odpowiedzi przed wycofaniem leczenia KAN.

**Tabela 49.**  
**Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (populacja TRAPS)**

Punkt końcowy	Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik	
					N	n (%)
<b>Odpowiedź całkowita</b>				8 dni	20	16 (80)
<b>Całkowita lub niemal całkowita odpowiedź na leczenie</b>	Gattorno 2017 [38, 39]	34,6 [7–78] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w (≤40 kg)	15 dni	20	19 (95)
<b>Odpowiedź kliniczna</b>				8 dni	20	18 (90)
				4 mies.	20	19 (95)

a) Średnia [zakres]

**Tabela 50.**  
**Czas do uzyskania remisji i zaostrzenia choroby po wycofaniu leczenia u pacjentów z TRAPS leczonych KAN w ramach badań nRCT**

Punkt końcowy	Badanie	Dawka KAN	Wynik	
			N	Mediana [95% CI]
<b>Czas do uzyskania remisji klinicznej</b>	Gattorno 2017 [38, 39]	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w (≤40 kg)	20	4 [3; 8] dni
<b>Czas do wystąpienia nawrotu po wycofaniu leczenia KAN</b>			20	91,5 [65; 117] dnia

## HIDS/MKD

W badaniu Arostegui 2017 u wszystkich pacjentów z HIDS/MKD uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki KAN (Tabela 51). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 3 dni (zakres 3–5).

U dwóch pacjentów otrzymujących standardową dawkę KAN obserwowano nawrót choroby w 6-miesięcznym okresie obserwacji (Tabela 51). U jednego z chorych zastosowano ratunkową dawkę KAN (450 mg), u drugiego pacjenta zwiększono dawkę KAN do 6 mg/kg. Po dostosowaniu dawkowania u żadnego z nich nie obserwowano ataków chorobowych w 6-miesięcznym okresie leczenia.

Po 6-miesięcznym okresie leczenia nastąpiła 6-miesięczna faza wycofania, w której tylko 2 pacjentów nie doświadczało zaostrzeń choroby. U pozostałych obserwowano nawrót w postaci powrotu ataków chorobowych, z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 110 dni (zakres 62–196 dni). U pacjentów ponownie rozpoczęto leczenie KAN w dawce odpowiadającej dawkowaniu z końca części pierwszej badania. W kolejnym, 24-miesięcznym okresie leczenia, 4 z 8 pacjentów doświadczało ataków chorobowych, niemniej obserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie mediany liczby ataków chorobowych w stosunku do okresu przed rozpoczęciem terapii KAN (Tabela 51; Tabela 52).

**Tabela 51.**  
**Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie / nawrót (populacja HIDS/MKD)**

Punkt końcowy	Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik	
					N	n (%)
<b>Odpowiedź całkowita</b>	Arostegui 2017 [45, 46]	7–29	300 mg q6w 4 mg/kg q6w	6 mies.	9	9 (100)
<b>Zaostrzenie choroby</b>				6 mies.	9	2 (22)
				24 mies.	9	4 (44)

**Tabela 52.**  
**Zmiana liczby ataków u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja HIDS/MKD)**

Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik; mediana [zakres]			
				N	Baseline	Wartość końcowa	p
<b>Arostegui 2017 [45, 46]</b>	7–29	300 mg q6w 4 mg/kg q6w	6 mies.	9	5 [3-12]	0 [0-2]	0,009
			24 mies.	8		0 [0-4]	0,008

## crFMF

W badaniach uwzględniających pacjentów z crFMF ogólna skuteczność na leczenie KAN zdefiniowana została jako zmniejszenie częstości ataków chorobowych o co najmniej 50% w stosunku do częstości sprzed zastosowania leczenia. Tak zdefiniowany punkt końcowy w badaniach po 12 tyg. leczenia uzyskało 86-100% chorych, zaś odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń wynosił 43-89% (Tabela 53).

Mediana ataków chorobowych na zakończenie okresu obserwacji w badaniach spadła względem wartości wyjściowych i wynosiła 0-0,3 zdarzenia (Tabela 54).

**Tabela 53.**  
**Redukcja ataków u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF)**

Punkt końcowy	Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik	
					N	n (%)
<b>Redukcja ataków choroby o <math>\geq</math>50%</b>	Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34]*	150–300 mg q4w	12 tyg.	9	9 (100)
	Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3)#	2–4 mg/kg q4w	86 dni	7	6 (86)
<b>Brak ataków</b>	Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34]*	150–300 mg q4w	12 tyg.	9	8 (89)
	Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3)#	2–4 mg/kg q4w	86 dni	7	3 (43)

\* - mediana [zakres]; # - średnia (SD)

**Tabela 54.**  
Zmiana liczby ataków u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF)

Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik; mediana [zakres]			
				N	Baseline	Wartość końcowa	p
Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34]*	150–300 mg q4w	12 tyg.	9	3,3 [2,5-4,2]	0 [bd]	bd
Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3) <sup>#</sup>	2–4 mg/kg q4w	86 dni	7	2,7 [bd]	0,3 [bd]	bd

\* - mediana [zakres]; <sup>#</sup> - średnia (SD)

### 5.2.1.2. Zmiana nasilenia objawów / aktywności choroby

#### CAPS

We wszystkich badaniach u pacjentów z CAPS leczonych KAN obserwowano zmniejszenie aktywności choroby w ocenie lekarza względem stanu wyjściowego. Przed zastosowaniem terapii KAN nasilenie objawów chorobowych u większość pacjentów uczestniczących w badaniach określono jako umiarkowane lub łagodne (53–100%), ciężką aktywność stwierdzono łącznie u 4% chorych. Po zastosowaniu leczenia KAN brak objawów chorobowych stwierdzono u 32–71% pacjentów, zaś minimalna aktywność obserwowana była u 22–43% chorych, jedynie u 1 pacjenta stwierdzono ciężkie nasilenie objawów chorobowych (Tabela 55).

Analizując powyższe dane trzeba pamiętać, że okres obserwacji w jakim je raportowano w poszczególnych badaniach był bardzo zróżnicowany, stąd szczegółowo odniesiono się do badań o dłuższym okresie obserwacji.

W długoterminowym badaniu Imagawa 2013 odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby zwiększył się z 11% do 58% pod koniec okresu obserwacji. Zmniejszenie nasilenia obserwowano w obrębie wszystkich ocenianych objawów chorobowych, w tym choroby skóry, bólu głowy, zapalenia spojówek i zmęczenia. Podobne rezultaty obserwowano w badaniu Brogan 2019, w którym odsetek pacjentów bez objawów chorobowych zwiększył się z 24% do 65% w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata (Tabela 55). W badaniu Sibley 2015 odsetek pacjentów ze średnim tygodniowym wynikiem  $\leq 2$  pkt wskazującym na brak lub minimalną aktywność choroby wynosił 83%. W 6. miesiącu obserwacji aktywność choroby w ocenie lekarza oraz w ocenie pacjenta/opiekuna zmniejszyła się u 5 na 6 chorych (83%) w stosunku do stanu wyjściowego. Podobne rezultaty obserwowane były w przedłużonej fazie badania (Tabela 56).

**Tabela 55.**  
Aktywności choroby w ocenie lekarza (PGA) u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS)

Badanie	Zespół	OI	n (%)					
			N	Ciężka	Umiark.	Łagodna	Min.	Brak
Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]	MWS, NOMID	Baseline	7	0	7 (100)	0	0	0
		1 dawka <sup>a</sup>	7	0	0	0	3 (43)	4 (57)

Badanie	Zespół	OI	n (%)						
			N	Ciężka	Umiark.	Łagodna	Min.	Brak	
Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	ogółem	Baseline	165	6 (4)	40 (24)	47 (28)	38 (23)	34 (21)	
		8 tyg.	163	0	6 (4)	28 (17)	53 (33)	76 (47)	
	KAN-naive	Baseline	108	5 (5)	25 (32)	32 (30)	22 (20)	14 (13)	
		8 dni	109	1 (1)	2 (2)	12 (11)	39 (36)	55 (51)	
	pacjenci pediatryczni	Baseline	47	2 (4)	12 (26)	17 (36)	10 (21)	6 (13)	
		8 tyg.	47	0	1 (2)	9 (20)	10 (22)	26 (57)	
	pacjenci pediatryczni, KAN-naive	Baseline	38	1 (3)	12 (32)	13 (34)	9 (24)	3 (8)	
		8 dni	38	0	1 (3)	5 (13)	12 (32)	20 (53)	
	Imagawa 2013 [33–35]	FCAS, MWS, NOMID	Baseline <sup>b</sup>	19	1 (5)	3 (16)	7 (37)	6 (32)	2 (11)
			24 tyg. <sup>b</sup>	19	0	0	6 (32)	7 (37)	6 (32)
48 tyg. <sup>b</sup>			19	0	1 (5)	3 (16)	6 (32)	9 (47)	
100 tyg. <sup>bc</sup>			19	0	0	1 (5)	7 (37)	11 (58)	
Brogan 2019 [40–42]	FCAS, MWS, NOMID	Baseline	17 <sup>d</sup>	0	4 (24)	8 (47)	1 (6)	4 (24)	
		56 tyg.	17 <sup>d</sup>	0	1 (6)	0	4 (24)	12 (71)	
		152 tyg.	17 <sup>d</sup>	0	0	1 (6)	5 (29)	11 (65)	

a) Ocena aktywności choroby miała miejsce 1 dzień po podaniu 1. dawki leku; b) Dane odczytane z wykresu; c) Źródło: Yokota 2017 [34]; d) 35% pacjentów <2 r.ż.

**Tabela 56.**  
Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których zaobserwowano zmianę nasilenia objawów choroby (populacja CAPS: NOMID)

PK	Badanie	Wiek; średnia [zakres]	Wynik; n/N (%)			
			6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.
Odsetek pacjentów z globalnym wynikiem w dzienniku (średni tygodniowy wynik ≤2 pkt)			5/6 (83)	4/4 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)
Zmniejszenie aktywności w globalnej ocenie lekarza vs <i>baseline</i> (skala VAS)	Sibley 2015 [26, 27]	18,7 [11–34]	5/6 (83)	3/5 (60)	4/5 (80)	2/2 (100)
Zmniejszenie aktywności w globalnej ocenie pacjenta/opiekuna vs <i>baseline</i> (skala VAS)			5/6 (83)	3/5 (60)	4/5 (80)	2/2 (100)
Zmniejszenie aktywności na podstawie wyniku z dzienników vs <i>baseline</i>			5/6 (83)		5/6 (86)	

## TRAPS

W badaniu Gattorno 2017, u pacjentów z TRAPS leczonych KAN, obserwowano zmniejszenie aktywności choroby w ocenie lekarza względem *baseline*. Wyjściowo większość chorych (95%) raportowała łagodne lub umiarkowane nasilenie objawów, u jednego stwierdzono ciężki przebieg choroby. U niemal wszystkich pacjentów po 4 miesiącach terapii KAN nie stwierdzono objawów chorobowych, jedynie u jednego występowały łagodne symptomy. Na koniec okresu obserwacji, wynoszącego 32 miesiące, u 2 pacjentów (11%) występowały objawy chorobowe o minimalnym



nasileniu, zaś u pozostałych 16 chorych (89%) nie obserwowano żadnych objawów (Tabela 57). Terapia KAN przyczyniła się do zmniejszenia nasilenia wszystkich ocenianych symptomów chorobowych, tj. choroby skóry, bólu mięśniowo-szkieletowego kończyn, bólu brzucha i objawów ocznych.

**Tabela 57.**  
**Aktywności choroby w ocenie lekarza (PGA) u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja TRAPS)**

Badanie	Wiek [lata]	OI	n (%)					
			N	Ciężka	Umiarkowana	Łagodna	Minimalna	Brak
<b>Gattorno 2017 [38, 39]</b>	34,6 [7–78] <sup>a</sup>	<i>Baseline</i>	20	1 (5)	6 (30)	13 (65)	0	0
		4 mies.	20	0	0	1 (5)	0	19 (95)
		32 mies.	18	0	0	0	2 (11)	16 (89)

a) Średnia [zakres]

## HIDS/MKD

Wyjściowo aktywność choroby u pacjentów z HIDS/MKD w ocenie lekarzy nie była kontrolowana lub była kontrolowana w sposób niedostateczny. Do 4. dnia od rozpoczęcia terapii KAN u wszystkich chorych aktywność choroby została oceniona jako dobrze lub doskonale kontrolowana. Ocena ta została utrzymana przez cały okres leczenia. Pod koniec okresu obserwacji u wszystkich chorych stwierdzono doskonałą kontrolę objawów chorobowych. Aktywność choroby została oceniona w podobny sposób przez pacjentów / opiekunów (Tabela 58).

Obserwowano również zmniejszenie nasilenia poszczególnych objawów chorobowych, w tym gorączki, limfadenopatii, bólu brzucha i wrzodów aftowych. Od dnia 4. aż do zakończenia badania u większości pacjentów nie obserwowano objawów lub ich nasilenie było minimalne.

**Tabela 58.**  
**Kontrola objawów chorobowych u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja HIDS/MKD)**

Badanie	Wiek [lata]	OI	n (%)					
			N	Brak	Słaba	Umiarkowana	Dobra	Doskonała
<b>Kontrola objawów choroby w ocenie lekarza</b>								
<b>Arostegui 2017 [45, 46]</b>	7–29	<i>Baseline</i>	9	6 (67)	3 (33)	0	0	0
		6 mies.	9	0	0	0	4 (44)	5 (56)
		24 mies.	8	0	0	0	0	8 (100)
<b>Kontrola objawów choroby w ocenie pacjenta</b>								
<b>Arostegui 2017 [45, 46]</b>	7–29	<i>Baseline</i>	9	3 (33)	4 (44)	0	1 (11)	1 (11)
		6 mies.	9	0	0	0	4 (44)	5 (56)
		24 mies.	8	0	0	0	1 (13)	7 (88)

**crFMF**

U wszystkich pacjentów z crFMF leczonych KAN obserwowano poprawę kontroli objawów chorobowych względem *baseline*. Przed zastosowaniem leczenia KAN u wszystkich chorych kontrolę objawów chorobowych oceniono jako złą lub bardzo złą, u pojedynczych pacjentów określono ją jako umiarkowana. W wyniku wdrożonego leczenia kontrola aktywności choroby poprawiła się i pod koniec okresu obserwacji w obu analizowanych badaniach oceniono ją na dobrą lub bardzo dobrą (Tabela 59).

W badaniu Gul 2015 przed zastosowaniem leczenia KAN nasilenie ataków chorobowych zostało ocenione przez pacjentów jako ciężkie. Pod koniec okresu aktywnej terapii większość chorych w samoocenie była wolna od ataków, zaś pojedynczy pacjent wciąż raportował ciężki przebieg choroby. W wyniku przewidzianego protokołem odstawienia KAN, samoocena przebiegu choroby pogarszała się (Tabela 60).

**Tabela 59.**  
Kontrola objawów chorobowych w ocenie lekarza u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF)

Badanie	Wiek [lata]	OI	n (%)					
			N	Bardzo zła	Zła	Umiarkowana	Dobra	Bardzo dobra
Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34]	<i>Baseline</i>	9	0	8 (89)	1 (11)	0	0
		12 tyg.	9	0	0	0	1 (11)	8 (89)
		2 mies. po przerwaniu terapii	9	0	0	1 (11)	1 (11)	7 (78)
Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3)	<i>Baseline</i>	7	3 (43)	3 (43)	1 (14)	0	0
		86 dni	7	0	0	0	3 (43)	4 (57)

\* - mediana [zakres]; # - średnia (SD)

**Tabela 60.**  
Nasilenie ataków crFMF w ocenie u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFM)

Badanie	Wiek [lata]	OI	n (%)					
			N	Ciężka	Umiark.	Łagodna	Min.	Brak
Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34] <sup>a</sup>	<i>Baseline</i>	9	9 (100)	0	0	0	0
		12 tyg.	9	1 (11)	0	0	0	8 (89)
		2 mies. po przerwaniu terapii	9	2 (22)	2 (22)	1 (11)	0	4 (44)

a) Mediana [zakres]

### 5.2.1.3. Powikłania odległe / zmiany narządowe

#### Ocena słuchu

W badaniach eksperymentalnych wśród pacjentów z CAPS w trakcie terapii KAN obserwowano poprawę parametrów słuchowych do wartości „w normie” u około 14-19% chorych, u których wcześniej raportowano zmiany. W badaniu MRI poprawa wyglądu ślimaka (normalizacja odczynów zapalnych) raportowana była u 25% chorych (Tabela 61). Dane zebrano dla niewielkiej liczby pacjentów.

**Tabela 61.**  
Ocena słuchu w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN (populacja CAPS)

Punkt końcowy	Badanie	Wiek; średnia [zakres] (SD)	Dawka KAN	OI	Wynik		
					N	n (%)	
<b>NOMID</b>							
Wzmocnienie ślimaka w MRI	Bez zmian					7 (58)	
	Pogorszenie	Sibley 2015 [26, 27]	18,7 [11–34]	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	6 mies.	12 <sup>a</sup>	2 (17)
	Poprawa						3 (25)
Zmiana średniego wyniku badania audiologicznego (4F-PTA) względem <i>baseline</i>	Sibley 2015 [26, 27]	18,7 [11–34]	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	6 mies.	12 <sup>a</sup>	Bez zmian <sup>b</sup>	
<b>CAPS ogółem</b>							
Zmiana wyniku badania audiologicznego na wartości w normie	Imagawa 2013 <sup>d</sup> [33–35]	14,8 [2-48]	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	24 tyg.	16 <sup>c</sup>	2 (13)	
				100 tyg.	16 <sup>c</sup>	3 (19)	
	Kuemmerle- Deschner 2011a [30–32]	30,9 (18,43)	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	Mediana 414 dni	63 <sup>c</sup>	9 (14)	

a) Liczba ocenianych uszu; b) W badaniu nie podano szczegółowych wyników; c) W odniesieniu do pacjentów, u których wyniki badania audiologicznego w *baseline* odbiegały od normy; d) Źródło: Yokota 2017 [34]

#### Ocena wzroku

W subpopulacji pacjentów z CAPS w trakcie terapii KAN w warunkach eksperymentalnych obserwowano poprawę parametrów oceny okulistycznej do wartości „w normie” u około 5-18% chorych, u których wcześniej raportowano zmiany. W pojedynczym badaniu, w którym raportowano pogorszenie ostrości wzroku i pola widzenia, takich przypadków nie odnotowano (Tabela 62). Dane zebrano dla niewielkiej liczby pacjentów.

**Tabela 62.**  
Ocena wzroku w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN (populacja CAPS)

PK	Badanie	Wiek; średnia [zakres] (SD)	Dawka KAN	OI	Wynik	
					N	n (%)
<b>NOMID</b>						
<b>Pogorszenie ostrości wzroku i pola widzenia</b>	S bley 2015 [26, 27]	18,7 [11–34]	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	6 mies.	6	0 (0)
				12 mies.	4	0 (0)
				18 mies.	3	0 (0)
				24 mies.	2	0 (0)
<b>CAPS</b>						
<b>Zmiana wyniku badania okulistycznego na wartości w normie</b>	Imagawa 2013 <sup>b</sup> [33–35]	14,8 [2-48]	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	100 tyg.	11 <sup>c</sup>	2 (18)
	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	30,9 (18,43)	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	Mediana 414 dni	22 <sup>a</sup>	1 (5)

a) W odniesieniu do pacjentów, u których wyniki badania w *baseline* odbiegały od normy; b) Źródło: Yokota 2017 [34]; c) Liczba pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badania okulistycznego *baseline*. Klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badania okulistycznego stwierdzono u 9 pacjentów, dodatkowo dwóch pacjentów miało nieprawidłowe klinicznie nieistotne wyniki badania okulistycznego.

## Ocena OUN

W kohorcie pacjentów CAPS leczonych KAN w warunkach eksperymentalnych tylko u nielicznych pacjentów odnotowano poprawę obrazu OUN w ocenie w MRI, czy w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego. U większości leczonych, pomimo aktywnej terapii procesy chorobowe w obrębie OUN nie zostały zatrzymane (Tabela 63, Tabela 64).

**Tabela 63.**  
Ocena OUN w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN (populacja CAPS)

Punkt końcowy	Badanie	Wiek; średnia [zakres]	Dawka KAN	OI	Wynik		
					N	n (%)	
<b>NOMID</b>							
<b>Aseptyczne zapalenie opon mózgowych</b>	S bley 2015 [26, 27]	18,7 [11–34]	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	6 mies.	6	5 (83)	
<b>Wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych w badaniu MRI</b>	S bley 2015 [26, 27]	18,7 [11–34]	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	6 mies.	6	<b>stabilne</b>	2 (33)
						<b>poprawa</b>	1 (17)
						<b>pogorszenie</b>	3 (50)
<b>CAPS</b>							
<b>Zmiana wyniku badania MRI na wartości w normie</b>	Imagawa 2013 <sup>b</sup> [33–35]	14,8 [2-48]	150–600 mg q8w 2–8 mg/kg q8w (≤40 kg)	100 tyg.	8 <sup>a</sup>	0 (0)	

a) W odniesieniu do pacjentów, u których wyniki badania MRI w *baseline* odbiegały od normy; b) Źródło: Yokota 2017 [34]

Tabela 64.

Zmiana poziomu leukocytów/białek w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS)

Badanie	Podgrupa	Wiek [lata]	OI	Wynik; średnia (SD) [komórki/mm <sup>3</sup> ]			
				N	Baseline	Wartość końcowa	p
<b>Liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym [komórki/mm<sup>3</sup>]</b>							
Sibley 2015 [26, 27]	-	18,7 [11–34] <sup>a</sup>	6 mies.	6	10,3 (12,4)	37,2 (28,9)	bd
Imagawa 2013 <sup>b</sup> [33–35]	Pacjenci leczeni wcześniej ANA	14,8 [2–48] <sup>a</sup>	24 tyg.	7	15	79	bd
	Pacjenci nieleczeni wcześniej ANA			4	192	140	bd
<b>Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym [mg/l]</b>							
Imagawa 2013 <sup>b</sup> [33–35]	Pacjenci leczeni wcześniej ANA	14,8 [2–48] <sup>a</sup>	24 tyg.	7	180	270	bd
	Pacjenci nieleczeni wcześniej ANA			4	490	360	bd

a) Średnia [zakres]; b) Źródło: Yokota 2017 [34]

## Amyloidoza

W pracy Kuemmerle-Deschner 2011a u 4 pacjentów potwierdzono nerkową amyloidozę. Spośród nich, u 3 stwierdzono istotną poprawę funkcji nerek w wyniku leczenia ANA jeszcze przed włączeniem do wspomnianego badania a poprawa ta utrzymała się w okresie leczenia KAN. Jeden pacjent nie uzyskał klinicznej odpowiedzi na KAN, dysfunkcja nerek uległa u niego progresji.

### 5.2.1.4. Markery zapalne

#### CAPS

We wszystkich badaniach u pacjentów z CAPS leczonych KAN obserwowano zmniejszenie średnich wartości stężeń markerów zapalnych CRP i SAA względem wartości wyjściowych i ich normalizację. Ponadto u przeważającej większości chorych parametry te pozostawały w granicach normy pod koniec okresu obserwacji (Tabela 65; Tabela 66).

Tabela 65.

Odsetek pacjentów, u których poziom CRP i SAA po terapii KAN mieścił się w granicach normy (populacja CAPS)

Punkt końcowy	Badanie	Zespół	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	n/N (%)
CRP ≤10 mg/l	Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]	MWS, NOMID	4–17	150 mg q8w 2 mg/kg q8w (≤40 kg)	1 dawka <sup>b</sup>	7/7 (100)
	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43) <sup>a</sup>	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	Mediana 414 dni	109/109 (100)
	Sibley 2015 [26, 27]	NOMID	18,7 [11–34] <sup>a</sup>	150–600 mg q8w/q4w 2–8 mg q8w/q4w	6 mies. 12 mies.	5/6 (83) 4/4 (100)

Punkt końcowy	Badanie	Zespół	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	n/N (%)
					18 mies.	3/3 (100)
					24 mies.	2/2 (100)
SAA ≤10 mg/l	Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]	MWS, NOMID	4–17	150 mg q8w 2 mg/kg q8w (≤40 kg)	1 dawka <sup>b</sup>	7/7 (100)
	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43) <sup>a</sup>	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	Mediana 414 dni	109/109 (100)

a) Średnia (SD) [zakres]; b) Oceniane 7 dni po podaniu 1. dawki KAN

Tabela 66.

Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w badaniach nRCT (populacja CAPS)

Badanie	Zespół	Wiek [lata]	OI	Wynik				
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	p
<b>SAA [mg/l]</b>								
Sibley 2015 [26, 27]	NOMID	18,7 [11–34]	6 mies.	6	96,4 (100,3) <sup>c</sup>	63,2 (118,2) <sup>c</sup>	bd	bd
Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43) <sup>c</sup>	mediana 414 dni <sup>a</sup>	109	35,6 [0–2010] <sup>d</sup>	4,9 [0–636] <sup>d</sup>	bd	bd
			24 tyg.	19	324,19 (bd) <sup>c</sup>	54,71 (bd) <sup>c</sup>	bd	bd
Imagawa 2013 [33–35]	FCAS, MWS, NOMID	14,8 [2–48]	24 tyg.			15,7 [0–513,6] <sup>b,d</sup>	bd	
			48 tyg.	19 <sup>b, e</sup>	236,0 [2,6–1378,5] <sup>b,d</sup>	26,5 [0–253,4] <sup>b,d</sup>	bd	bd
			100 tyg.			14,3 [0–253,4] <sup>b,d</sup>	bd	
			56 tyg.	17 <sup>f</sup>	9,1 [0–861] <sup>d</sup>	2,2 [0–331] <sup>d</sup>	-54,4 (133,81) <sup>c</sup>	bd
Brogan 2019 [40–42]	FCAS, MWS, NOMID	31 [1–59] <sup>d</sup>	152 tyg.			9,0 [0–173] <sup>d</sup>	-58,5 (183,6) <sup>c</sup>	
<b>CRP [mg/l]</b>								
Sibley 2015 [26, 27]	NOMID	18,7 [11–34]	6 mies.	6	18 (16,2) <sup>c</sup>	11,5 (20,4) <sup>c</sup>	bd	bd
Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43) <sup>c</sup>	mediana 414 dni <sup>a</sup>	109	19,6 [0,4–257,6] <sup>d</sup>	2,45 [0,2–147,9] <sup>d</sup>	bd	bd
			24 tyg.	19	45,2 (bd)	11,9 (bd)	-29,4 (29,9) <sup>c</sup>	bd
Imagawa 2013 [33–35]	FCAS, MWS, NOMID	14,8 [2–48]	24 tyg.			4,3 [0–79,3]	bd	
			48 tyg.	19 <sup>b, e</sup>	33,1 [0,9–137,7] <sup>d</sup>	7,9 [0,1–70,9] <sup>d</sup>	bd	bd
			100 tyg.			2,4 [0,1–70,9] <sup>d</sup>	bd	
			56 tyg.	17 <sup>f</sup>	7,0 [0–165] <sup>d</sup>	1,0 [0–22] <sup>d</sup>	-5,4 (6,28)	bd
Brogan 2019 [40–42]	FCAS, MWS, NOMID	31 [1–59] <sup>d</sup>	152 tyg.			3,0 [0–47] <sup>d</sup>	-10,4 (30,3)	

a) Dane po 8 dniach leczenia, prawidłowe wartości zostały utrzymane w okresie obserwacji; b) Dane odczytane z wykresu; c) Średnia (SD)

d) Mediana [zakres]; e) Źródło: Yokota 2017 [34]; f) 35% pacjentów w wieku <2 r.ż.

## TRAPS

W badaniu Gattorno 2017 u pacjentów z TRAPS stężenie markerów zapalnych CRP i SAA uległo szybkiemu zmniejszeniu po rozpoczęciu terapii KAN. Zarówno CRP, jak i SAA były w granicach normy u 35% pacjentów po 8 dniach i u 60% po 15 dniach leczenia. Normalizacja wspomnianych parametrów była też obserwowana u wszystkich leczonych na koniec badania (Tabela 67).

Dla całej kohorty pacjentów mediana stężenia CRP i SAA zmniejszyła się do wartości  $\leq 10$  mg/l do dnia 15 i pozostała w granicach normy przez cały okres leczenia oraz w długoterminowym okresie obserwacji (Tabela 68).

**Tabela 67.**  
Odsetek pacjentów, u których poziom CRP i SAA po terapii KAN mieścił się w granicach normy (populacja TRAPS)

Punkt końcowy	Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	n/N (%)
CRP $\leq 10$ mg/L	Gattorno 2017 [38, 39]	7–78	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w ( $\leq 40$ kg)	8 dni	7/20 (35)
				15 dni	12/20 (60)
				4 mies.	20/20 (100)
SAA $\leq 10$ mg/L	Gattorno 2017 [38, 39]	7–78	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w ( $\leq 40$ kg)	8 dni	7/20 (35)
				15 dni	12/20 (60)
				4 mies.	20/20 (100)

**Tabela 68.**  
Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja TRAPS)

Badanie	Wiek [lata]	OI	Wynik; mediana [zakres]			
			N	Baseline	Wartość końcowa	p
<b>SAA [mg/l]</b>						
Gattorno 2017 [38, 39]	7–78	4 mies.	20	198 [16–2270]	2,2 [bd]	bd
		32 mies.	18		4,9 [1,2–221]	bd
<b>CRP [mg/l]</b>						
Gattorno 2017 [38, 39]	7–78	4 mies.	20	125 [6–564]	4,8 [bd]	bd
		32 mies.	16		4,0 [1,8–112]	bd

## HIDS/MKD

W badaniu Arostegui 2017 w wyniku leczenia KAN wartości CRP szybko uległy zmniejszeniu osiągając normę w ciągu 15 dni od rozpoczęcia terapii i zostały utrzymane przez cały okres obserwacji. Dane dotyczące SAA były ograniczone, u dwóch chorych obserwowano znaczne zmniejszenie mediany stężenia względem wartości wyjściowych (Tabela 69; Tabela 70).

**Tabela 69.**  
**Odsetek pacjentów, u których poziom CRP i SAA po terapii KAN mieścił się w granicach normy (populacja HIDS/MKD)**

Punkt końcowy	Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	n/N (%)
CRP ≤10 mg/L	Arostegui 2017 [45, 46]	7–29	300–450 mg q6w 4–6 mg/kg q6w	6 mies.	9/9 (100)
				24 mies.	9/9 (100)

**Tabela 70.**  
**Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja HIDS/MKD)**

Badanie	Wiek [lata]	OI	Wynik; mediana [zakres]				
			N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	p
<b>SAA [mg/l]</b>							
Arostegui 2017 [45, 46]	7–29	6 mies.	2	bd	bd	-685,95 [-748,2; -623,7]	bd
		36 mies.	2	bd	bd	-686,7 [-747,7; -625,7]	bd
<b>CRP [mg/l]</b>							
Arostegui 2017 [45, 46]	7–29	15 dni	9	117,7 [23-165]	0,8 [0-6]	bd	bd
		6 mies.	9		bd	-111 [-164; -23]	bd
		36 mies.	8		bd	-125,2 [-164; -34,1]	bd

## crFMF

W populacji crFMF wyjściowe mediany wskaźników CRP i SAA były znacznie przekroczone ponad wartości prawidłowe. W wyniku terapii KAN obserwowano normalizację markerów zapalnych. W obu badaniach powrót do prawidłowych wartości stężenia CRP następowało w ciągu pierwszych 8 dni od rozpoczęcia leczenia KAN, wartości utrzymywały się w zakresie normy przez cały okres badania (Tabela 71).

**Tabela 71.**  
**Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF)**

Badanie	Wiek [lata]	Dawkowanie	OI	Wynik; mediana [zakres]			
				N	Baseline	Wartość końcowa	p
<b>SAA [mg/l]</b>							
Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w	12 tyg.	9	162 [bd]	9,6 (bd)	bd
Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3) <sup>b</sup>	2–4 mg/kg q4w	57 dni	7	>500 [bd]	2,5 [bd]	bd
			86 dni	7		12,2 [bd]	
<b>CRP [mg/l]</b>							
Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w	12 tyg.	9	57,9 [bd]	0,9 [bd]	bd
Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3) <sup>b</sup>	2–4 mg/kg q4w	8 dni	7	74 [bd]	2 [bd]	bd
			86 dni	7		1,3 [bd]	

a) Mediana [zakres]; b) Średnia (SD)



### 5.2.1.5. Jakość życia

#### CAPS

W badaniu Kuemmerle-Deschner 2011a u pacjentów wcześniej nieleczonych KAN raportowano wyjściowo obniżoną jakość życia w stosunku do oczekiwanej jakości życia w populacji ogólnej<sup>1</sup>. Wyniki te uległy szybkiej poprawie już po podaniu pierwszej dawki KAN a po 8 tyg. od rozpoczęcia terapii zbliżyły się do wartości uzyskiwanych w populacji ogólnej i zostały utrzymane przez cały okres badania. Pacjenci, którzy stosowali wcześniej KAN w ramach innych badań klinicznych wyjściowo raportowali jakości życia zbliżoną do tej obserwowanej w populacji ogólnej i nie uległa ona pogorszeniu w okresie prowadzonej obserwacji (szczegółowych danych nie zaprezentowano; Tabela 72).

**Tabela 72.**  
Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS)

Badanie	Zespół	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	N	Wynik; średnia (SD)		
						Baseline	Wartość końcowa	p
<b>SF-36 PCS</b>								
Kuemmerle-Deschner 2011a <sup>a</sup> [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43)	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	8 tyg.	71	41,2 (10,9)	48,4 (8,7)	bd
				12 mies.			49,8 (8,6)	
<b>SF-36 MCS</b>								
Kuemmerle-Deschner 2011a <sup>a</sup> [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43)	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	8 tyg.	71	45,5 (10,7)	52,8 (7,7)	bd
				12 mies.			51,2 (9,9)	
<b>FACIT-F</b>								
Kuemmerle-Deschner 2011a <sup>a</sup> [30–32]	FCAS, MWS, NOMID	30,9 (18,43)	150-600 mg q8w 2-8 mg/kg q8w (≤40 kg)	8 tyg.	71	32,8 (11,7)	41,7 (9,3)	bd
				12 mies.			42,9 (10)	

PCS – zdrowie fizyczne (ang. *physical component summary*); MCS – wynik psychospołeczny (ang. *mental component summary*)  
a) Źródło: Kone-Paut 2017 [31]

#### TRAPS

Pacjenci z TRAPS przed rozpoczęciem terapii KAN mieli obniżoną jakość życia wg kwestionariusza SF-36 w stosunku do norm dostosowanych do wieku i płci. Różnica ta we wszystkich domenach osiągnęła istotność kliniczną i statystyczną ( $p < 0,05$ ). Wynik dotyczący jakości życia uległ szybkiej poprawie po rozpoczęciu terapii KAN. We wszystkich domenach u 14 z 16 pacjentów obserwowano poprawę wyniku w ciągu pierwszych 15 dni terapii, osiągając średni wyniki dla populacji ogólnej (>50 pkt) w domenach funkcjonowania fizycznego i witalności. Do końca okresu obserwacji (dzień 113)

<sup>1</sup> średnia (SD) w populacji ogólnej dla PCS SF-36 i MCS SF-36: 50 (10); FACIT-F: 43,6 (9,4)

wynik w niemal wszystkich domenach zbliżył się do tego obserwowanego w populacji ogólnej z wyjątkiem ogólnego zdrowia i domeny dot. emocji (ang. *role emotional*). Dla 5 pacjentów pediatrycznych, dla których dostępne były wyniki kwestionariusza CHQ-PF50 również obserwowano poprawę jakości życia, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji (Tabela 73).

**Tabela 73.**  
Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja TRAPS)

Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik; średnia (SD)			
				N	Baseline	Wartość końcowa	P
<b>SF-36 PCS</b>							
<b>Gattorno 2013</b> [38, 39]	7–78	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w (≤40 kg)	15 dni	16	41,8 (bd)	49,3 (bd)	bd
			4 mies.			51,4 (bd)	
<b>SF-36 MCS</b>							
<b>Gattorno 2013</b> [38, 39]	7–78	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w (≤40 kg)	15 dni	16	39,3 (bd)	46,6 (bd)	bd
			4 mies.			49,0 (bd)	
<b>CHQ-PF50 (zdrowie fizyczne)</b>							
<b>Gattorno 2013</b> [38, 39]	dzieci	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w (≤40 kg)	32 mies.	5	35,4	>40	bd
<b>CHQ-PF50 (wynik psychospołeczny)</b>							
<b>Gattorno 2013</b> [38, 39]	dzieci	150–300 mg q4w 2–4 mg/kg q4w (≤40 kg)	32 mies.	5	52,7	>50 <sup>a</sup>	bd

PCS – komponenta fizyczna (ang. *physical component summary*); MCS – komponenta mentalna (ang. *mental component summary*)

a) wynik pozostał >50 pkt przez cały okres obserwacji z wyjątkiem dnia 365 i 617 kiedy osiągnął odpowiednio wartości 46,6 i 47,2 pkt

## HIDS/MKD

W badaniu Arostegui 2017 u pacjentów z HIDS/MKD mediana wyniku w skalach HAQ i CHAQ (dla populacji dzieci) oscylowała w granicach 0 pkt, co świadczy o braku ograniczeń w aktywności (skala HAQ) lub zdolności funkcjonalnych i niezależności (skala CHAQ) u pacjentów leczonych KAN (Tabela 74). Nie podano wyników w *baseline*, przez co nie jest możliwe określenie wpływu zastosowanej terapii na jakość życia chorych.

**Tabela 74.**  
Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (pacjenci z HIDS/MKD)

Badanie	Zespół	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik; mediana [zakres]			
					N	Baseline	Wynik końcowy	P
<b>HAQ</b>								
<b>Arostegui 2017</b> [45, 46]	HIDS/MKD	7–29	300–450 mg q6w 4–6 mg/kg q6w	6 mies.	3	bd	0 [0-0]	bd
				36 mies.			4	0 [0-0]

Badanie	Zespół	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik; mediana [zakres]			
					N	Baseline	Wynik końcowy	P
<b>CHAQ</b>								
Arostegui 2017 [45, 46]	HIDS/MKD	7–29	300–450 mg q6w 4–6 mg/kg q6w	6 mies.	2	bd	0 [0-0]	bd
				36 mies.	1		0,1 [0-1]	bd

HAQ – jakość życia oceniana w zakresie 8 kategorii dotyczących aktywności dla funkcjonowania fizycznego, każda kategoria oceniana była w 4-punktowej skali, gdzie 0 – brak trudności; 1 – pewne trudności; 2 – znaczne trudności; 3 – brak możliwości wykonania

CHAQ – jakość życia w populacji pediatrycznej oceniana w zakresie 8 domen dotyczących zdolności funkcjonalnych i niezależności; każda kategoria oceniana była w 4-punktowej skali, gdzie 0 – brak trudności; 1 – pewne trudności; 2 – znaczne trudności; 3 – brak możliwości wykonania

### crFMF

W badaniu Gul 2015 u pacjentów z crFMF już w 8. dniu od rozpoczęcia terapii KAN obserwowano znaczny wzrost mediany wyniku kwestionariusza SF-36 (komponenta fizyczna i mentalna) świadczący o poprawie jakości życia, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji (Tabela 75).

W badaniu Brik 2014 uwzględniającym populację pediatryczną również obserwowano poprawę jakości życia w stosunku do stanu przed leczeniem KAN. Poprawę obserwowano zarówno w domenie fizycznej, jak i psychospołecznej kwestionariusza CHQ-PF50 (Tabela 75).

Tabela 75.

Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja z crFMF)

Badanie	Wiek [lata]	Dawka KAN	OI	Wynik; mediana [zakres]				
				N	Baseline	Wynik końcowy	P	
<b>SF-36 PCS</b>								
Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34] <sup>b</sup>	150–300 mg q4w	12 tyg.	9	31,3 [bd] <sup>a</sup>	87,3 [bd] <sup>a</sup>	bd	
<b>SF-36 MCS</b>								
Gul 2015 [36, 37]	22 [12-34] <sup>b</sup>	150–300 mg q4w	12 tyg.	9	37,1 [bd] <sup>a</sup>	88,3 [bd] <sup>a</sup>	bd	
<b>CHQ-PF50 PhS</b>								
Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3) <sup>c</sup>	2–4 mg/kg q4w	86 dni	7	21	46	bd	
<b>CHQ-PF50 PsS</b>								
Brik 2014 [43, 44]	9,9 (3) <sup>c</sup>	2–4 mg/kg q4w	86 dni	7	31	40	bd	

PhS – zdrowie fizyczne (ang. *physical health*); PsS – wynik psychospołeczny (ang. *psychosocial score*)

a) Dane odczytane z wykresu; b) Mediana [zakres]

### 5.2.1.6. Profil bezpieczeństwa

W badaniach eksperymentalnych u pacjentów leczonych KAN zdarzenia niepożądane raportowane były u większości chorych, odsetek chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie wynosił od 57% do 100%. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością od 11 do 47%, jedynie

w jednej pracy (Brik 2014) nie stwierdzono SAE u żadnego z chorych. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę utraty z badania jedynie w pojedynczych przypadkach. W żadnym z badań nie stwierdzono zgonu, jak również nie obserwowano rozwoju choroby nowotworowej (Tabela 76).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały infekcje, które występowały u większości pacjentów z poszczególnych badań (62–100%). Jedynie w pracy Brik 2014 infekcje stwierdzono u 2 z 7 chorych (29%). Do innych częstych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, ból stawów i ból brzucha będące częstymi objawami chorobowymi w przedmiotowych wskazaniach. Reakcje w miejscu podania, w zależności od badania występowały u 5% do 22% pacjentów i zwykle miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego. W większości badań (5 z 6) w okresie obserwacji nie stwierdzono rozwoju przeciwciał przeciw KAN, jedynie w badaniu Imagawa 2013 u 3 na 19 chorych wykryto takie przeciwciała w trakcie jednej z ocen po podaniu leku, u chorych tych na kolejnych wizytach nie stwierdzono już obecności przeciwciał anty-KAN (Tabela 76).

**Tabela 76.**  
**Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN**

PK	Zespół	Badanie	OI	N/n (%)
<b>AE ogółem</b>				
<b>AE ogółem</b>	<b>NOMID</b>	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	6/6 (100)
	<b>CAPS</b>	Kuemmerle-Deschner 2011a [11, 28]	Med. 414 dni	150/166 (90)
	<b>CAPS</b>	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	18/19 (95)
			100 tyg.	19/19 (100)
	<b>crFMF</b>	Gul 2015 [36, 37]	12 tyg. <sup>a</sup>	8/9 (89)
	<b>CAPS</b>	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	17/17 (100)
			56-152 tyg.	16/17 (94)
	<b>crFMF</b>	Brik 2014 [43, 44]	6 mies.	4/7 (57)
	<b>HIDS/MKD</b>	Arostegui 2017 [45, 46]	6 mies.	9/9 (100)
	<b>TRAPS</b>	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	20/20 (100)
<b>SAE</b>	<b>NOMID</b>	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	1/6 (17)
	<b>CAPS</b>	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	18/166 (11)
	<b>CAPS</b>	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	4/17 (23)
			56-152 tyg.	8/17 (47)
	<b>crFMF</b>	Brik 2014 [43, 44]	6 mies.	0/7 (0)
	<b>CAPS</b>	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	2/19 (11)
			100 tyg.	5/19 (26) <sup>b</sup>
	<b>HIDS/MKD</b>	Arostegui 2017 [45, 46]	6 mies.	4/9 (44)
<b>TRAPS</b>	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	7/20 (35)	

PK	Zespół	Badanie	OI	N/n (%)
AE prowadzące do przerwania badania	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	3/166 (2)
	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	0/17 (0)
			152 tyg.	0/17 (0)
	crFMF	Brik 2014 [43, 44]	6 mies.	0/7 (0)
	crFMF	Gul 2015 [36, 37]	12 tyg. <sup>a</sup>	0/9 (0)
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	100 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>
	HIDS/MKD	Arostegui 2017 [45, 46]	6 mies.	0/9 (0)
TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	0/20 (0)	
Zgon	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	0/166 (0)
	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	0/17 (0)
			152 tyg.	0/17 (0)
	crFMF	Brik 2014 [43, 44]	6 mies.	0/7 (0)
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	0/19 (0)
			100 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>
HIDS/MKD	Arostegui 2017 [45, 46]	6 mies.	0/9 (0)	
AE związane z leczeniem	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	9/17 (53)
			56-152 tyg.	10/17 (59)
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	12/19 (63)
	HIDS/MKD	Arostegui 2017 [45, 46]	6 mies.	1/9 (11)
<b>AE szczegółowe</b>				
Przeciwciała przeciwko KAN	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	0/166 (0)
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	3/19 (16)
	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	0/15 (0)
			152 tyg.	0/15 (0)
	crFMF	Brik 2014 [43, 44]	6 mies.	0/7 (0)
	HIDS/MKD	Arostegui 2017 [45, 46]	6 mies.	0/9 (0)
TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	0/20 (0)	
Infekcje	CAPS			109/166 (66)
	CAPS pediatryczni	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	35/47 (75)
	CAPS dorośli			74/119 (62)
	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	6/6 (100)
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	16/19 (84)
			100 tyg.	19/19 (100)
crFMF	Brik 2014 [43, 44]	6 mies.	2/7 (29)	

PK	Zespół	Badanie	OI	N/n (%)
Infekcja wirusowa	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	3/20 (15)
			24 tyg.	6/19 (32)
Zapalenie żołądkowo-jelitowe	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	48 tyg.	6/19 (32) <sup>b</sup>
			100 tyg.	7/19 (37) <sup>b</sup>
Reakcja w miejscu podania	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	13/166 (8)
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	1/19 (5)
	crFMF	Gul 2015 [36, 37]	12 tyg. <sup>a</sup>	2/9 (22)
Nowotwory	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	0/19 (0)
	crFMF	Brik 2014 [43, 44]	6 mies.	0/7 (0)
Grypa	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	1/6 (17)
			24 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>
			CAPS	Imagawa 2013 [33–35]
Infekcja ucha	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	100 tyg.	2/19 (11) <sup>b</sup>
			24 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
Zapalenie ucha środkowego	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	48 tyg.	2/19 (11) <sup>b</sup>
			100 tyg.	4/19 (21) <sup>b</sup>
			24 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>
Ostre zapalenie ucha środkowego	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	48 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>
			100 tyg.	2/19 (11) <sup>b</sup>
			24 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
Infekcja grzybicza	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	1/6 (17)
Infekcja miejscowa	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	1/6 (17)
			24 mies.	1/6 (17)
Zapalenie zatok	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
			48 tyg.	2/19 (11) <sup>b</sup>
			100 tyg.	5/19 (26) <sup>b</sup>
Zapalenie spojówek	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
			48 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
			100 tyg.	2/19 (11) <sup>b</sup>
Alergiczne zapalenie spojówek	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>
			48 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
			100 tyg.	3/19 (16) <sup>b</sup>
Zakażenie gronkowcami	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	1/6 (17)
Ropień podskórny	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	1/6 (17)

PK	Zespół	Badanie	OI	N/n (%)	
Bóle stawów	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	3/6 (50)	
	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	24/166 (14)	
	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	8/20 (40)	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	17/166 (10)	
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	3/19 (16)	
			48 tyg.	6/19 (32) <sup>b</sup>	
			100 tyg.	14/19 (74) <sup>b</sup>	
	crFMF	Gul 2015 [36, 37]	12 tyg. <sup>a</sup>	2/9 (22)	
	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	7 (41)	
			56-152 tyg.	0 (0)	
TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	7/20 (35)		
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	3/20 (15)	
Zapalenie dróg oddechowych	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	3/20 (15)	
Zapalenie gardła	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	4/20 (20)	
Zapalenie części nosowej gardła	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	7/19 (37)	
			48 tyg.	8/19 (42) <sup>b</sup>	
			100 tyg.	10/19 (53) <sup>b</sup>	
	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	7/17 (41)	
			56-152 tyg.	7/17 (41)	
	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	12/20 (60)	
	Zapalenie oskrzeli	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	18/166 (11)
CAPS		Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>	
			48 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>	
			100 tyg.	3/19 (16) <sup>b</sup>	
TRAPS		Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	4/20 (20)	
Ból brzucha		CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	13/166 (8)
		CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	2/19 (11)
	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	11/20 (55)	
Ból górnej części brzucha	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	4/20 (20)	
Zapalenie jamy ustnej	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	2/19 (11)	
			48 tyg.	2/19 (11)	
			100 tyg.	5/19 (26)	

PK	Zespół	Badanie	OI	N/n (%)
Aftowe zapalenie jamy ustnej	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	0/19 (0)
			48 tyg.	0/19 (0)
			100 tyg.	2/19 (11)
Ból głowy	NOMID	Sibley 2015 [26, 27]	24 mies.	4/6 (67)
	crFMF	Gul 2015 [36, 37]	12 tyg. <sup>a</sup>	4/9 (44)
	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	0/17 (0)
			56-152 tyg.	6/17 (35)
	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	0/19 (0) <sup>b</sup>
			48 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
			100 tyg.	2/19 (11) <sup>p</sup>
CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	34/166 (20)	
TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	11/20 (55)	
Zapalenie płuc	CAPS	Imagawa 2013 [33–35]	24 tyg.	1/19 (5) <sup>b</sup>
			48 tyg.	2/19 (11) <sup>p</sup>
			100 tyg.	2/19 (11) <sup>p</sup>
Zapalenie pęcherza	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	3/20 (15)
	CAPS	Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	Med. 414 dni	27/166 (16)
Nieżyt nosa	CAPS	Brogan 2019 [40–42] <sup>c</sup>	56 tyg.	6/17 (35)
			56-152 tyg.	0/17 (0)
	TRAPS	Gattorno 2017 [38, 39]	33 mies.	5/20 (25)

a) OI 12 tyg. + 2 mies. FU; b) źródło: Yokota 2017 [34]; c) 35% pacjentów w wieku <2 r.ż.

## 5.2.2. Skuteczność i bezpieczeństwo ANA

### 5.2.2.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu Goldbach-Mansky 2006, uwzględniającym pacjentów z CAPS (NOMID), terapia ANA przyczyniła się do natychmiastowej klinicznej odpowiedzi na leczenie u wszystkich chorych. Wysypka i zapalenie spojówek ustąpiły w ciągu trzech dni od rozpoczęcia terapii u wszystkich pacjentów. W badaniu po 3 mies. terapii wycofano leczenie na okres maksymalnie 7 dni. W tym czasie, po medianie wynoszącej 5 dni (zakres 2,5 do 7 dni) u wszystkich chorych, z wyjątkiem jednego, wystąpiło zaostrzenie choroby zgodnie z predefiniowanymi kryteriami. Po wznowieniu terapii ANA u wszystkich pacjentów ponownie nastąpiła natychmiastowa odpowiedź na leczenie. Remisja objawów zapalnych (zdefiniowana jako stężenie SAA <10 mg/l, CRP <0,5 mg/dl oraz OB <20 mm/h i wynik dot. nasilenia objawów raportowanych w dzienniku <0,5) wystąpiła przy tym u 44% pacjentów po 3 mies. i u 56% pacjentów po 6 mies. terapii (Tabela 77; Tabela 78).



W publikacji Sibley 2012, przedstawiono wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów uczestniczących również w badaniu Goldbach-Mansky 2006. W publikacji tej uwzględniono wyniki 26 pacjentów, którzy leczeni byli ANA przez co najmniej 36 miesięcy (20 pacjentów leczonych było przez co najmniej 60 mies.). Kliniczna i laboratoryjna odpowiedź na leczenie ANA wystąpiła i utrzymywała się w czasie u wszystkich chorych. Ogólnoustrojowa remisja zapalenia, zdefiniowana jako stężenie CRP w normie ( $\leq 0,5$  mg/dl), wystąpiła natomiast u 46% pacjentów po 12 miesiącach terapii, 50% po 24 mies., 58% po 36 mies. oraz 65% po 60 mies. leczenia (Tabela 77; Tabela 78).

W badaniu Ross 2008, uwzględniającym pacjentów z zespołem FCAS, u wszystkich wystąpiła odpowiedź na leczenie w ciągu 24 godz. od podania pierwszej iniekcji ANA (Tabela 77).

**Tabela 77.**  
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła kliniczna i laboratoryjna odpowiedź na leczenie ANA (populacja CAPS)

Punkt końcowy	Badanie	Zespół	Wiek; średnia [zakres]	Dawka ANA	OI	Wynik	
						N	n (%)
Kliniczna odpowiedź na leczenie	Goldbach-Mansky 2006 [47–51]	NOMID	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	6 mies.	18	18 (100)
							Kliniczna i laboratoryjna odpowiedź na leczenie
Odpowiedź na leczenie	Ross 2008 [52]	FCAS	50,1 [29–77]	100 mg/dzień	16 mies.	8	8 (100)

**Tabela 78.**  
Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano remisję choroby po terapii ANA (populacja CAPS: NOMID)

Punkt końcowy	Badanie	Wiek; średnia [zakres]	Dawka ANA	OI	Wynik	
					N	n (%)
Ogólnoustrojowa remisja zapalenia	Goldbach-Mansky 2006 [47–51]	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	3 mies.	18	8 (44)
				6 mies.		10 (56)
	Sibley 2012 [47–51]	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień	12 mies.	26	12 (46)
				24 mies.		13 (50)
				36 mies.		15 (58)
60 mies.	17 (65)					

### 5.2.2.2. Zmiana nasilenia objawów / aktywności choroby

W badaniu Goldbach-Mansky 2006, w wyniku leczenia ANA, nasilenie objawów chorobowych u pacjentów z NOMID uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu względem wartości wyjściowych zarówno w krótszym 6-miesięcznym, jak i dłuższym 60-miesięcznym okresie obserwacji. Istotne statystycznie zmniejszenie aktywności choroby stwierdzono na podstawie wyniku z dzienników

prowadzonych przez pacjentów/opiekunów (DSSS), jak i w ocenie lekarza oraz pacjenta/opiekuna w oparciu o wynik w skali VAS (Tabela 79).

W badaniu Ross 2008 u wszystkich pacjentów z FCAS leczonych ANA na podstawie wyniku z dzienników uzupełnianych przez pacjentów/opiekunów stwierdzono brak utrzymywania się objawów chorobowych w 4-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 80).

**Tabela 79.**  
**Zmiana nasilenia objawów choroby u pacjentów leczonych ANA w badaniach nRCT (populacja CAPS: NOMID)**

Badanie	Wiek; średnia [zakres]	Dawka ANA	Miara	OI [mies.]	Wynik			
					N	Baseline	Wartość końcowa	p
<b>DSSS</b>								
<b>Goldbach- Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	Mediana [IQR]	1	18	3,70 [2,2; 4,8]	0,79 [0,26; 1,25]	bd
				3			0,29 [0,08; 0,84]	<0,001
				6			0,26 [0,12; 0,70]	<0,001
	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień	Średnia (SD)	36 <sup>a</sup>	26	0,76 (0,08)	0,09 (0,02)	<0,001
				60 <sup>a</sup>			20	0,11 (0,04)
	<b>Aktywność choroby mierzona w skali VAS w ocenie lekarza</b>							
<b>Goldbach- Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	Mediana [IQR]	1	18	16,5 [8,0; 32,0]	9,0 [7,0; 14,0]	bd
				3			4,5 [4,0; 10,0]	0,001
				6			4,5 [2,0; 8,0]	<0,001
<b>Aktywność choroby mierzona w skali VAS w ocenie pacjenta</b>								
<b>Goldbach- Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	Mediana [IQR]	1	18	48,5 [23,5; 52,0]	10 [4,0; 28,0]	bd
				3			5,5 [2,0; 16,0]	<0,001
				6			5,5 [2,0; 8,5]	<0,001
<b>Goldbach- Mansky 2006<sup>a</sup> [47–51]</b>	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień	Średnia (SD)	36 <sup>a</sup>	26	40,22 (4,62)	8,19 (2,73)	<0,001
				60 <sup>a</sup>			20	11,1 (3,63)

DSSS – sumaryczny wynik dot. objawów raportowany w dzienniku (ang. *Diary Symptom Sum Score*) uwzględniający gorączkę, wysypkę, bóle stawów, wymioty oraz bóle głowy.

a) Źródło: Sibley 2012 [48]

**Tabela 80.**  
**Odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak objawów choroby na podstawie DSSS (populacja CAPS: FCAS)**

Badanie	Wiek; średnia [zakres]	Dawka ANA	OI	N/n (%)	
				N	n (%)
Ross 2008 [52]	50,1 [29–77]	100 mg/dzień	4 tyg.	8	8 (100)

DSSS – sumaryczny wynik dot. objawów raportowany w dzienniku (ang. *Diary Symptom Sum Score*) uwzględniający zmiany skórne, objawy mięśniowo-szkieletowe, objawy ze strony oczu, obecność gorączki i dreszczy, ogólne samopoczucie (np. apetyt).

### 5.2.2.3. Powikłania odległe / zmiany narządowe

#### Ocena słuchu

W badaniach eksperymentalnych wśród pacjentów z CAPS w trakcie terapii ANA obserwowano poprawę parametrów słuchowych u 33% chorych, nie podano jednak informacji, czy wynik osiągnął poziom „w normie”.

W badaniu Goldbach-Mansky 2006 wzmocnienie ślimaka w badaniu MRI obecne było u 17 z 18 pacjentów, co świadczy o zapalnym podłożu utraty słuchu. Po 3 miesiącach terapii ANA u 13 pacjentów stwierdzono zmniejszenie lub zanik wzmocnienia, u 1 wzrost poziomu, zaś 3 poziom wzmocnienia pozostał bez zmian. W dłuższym okresie obserwacji, w pracy Sibley 2012, wzmocnienie ślimaka w badaniu MRI wyjściowo obecne było u 22 z 25 pacjentów. Po 36 miesiącach terapii ANA wzmocnienie ślimaka było wciąż obecne u 14 z 25 pacjentów ( $p = 0,0078$ ) oraz u 10 z 19 po 60 miesiącach leczenia ( $p = 0,031$ ) (Tabela 81). Średni wynik punktowy uległ istotnej statystycznie poprawie względem wartości wyjściowych (Wykres 1). W badaniu wykazano, że średni wynik punktowy wzmocnienia ślimaka koreluje z utratą słuchu – im wyższy wynik w badaniu MRI tym większa przewidywana utrata słuchu.

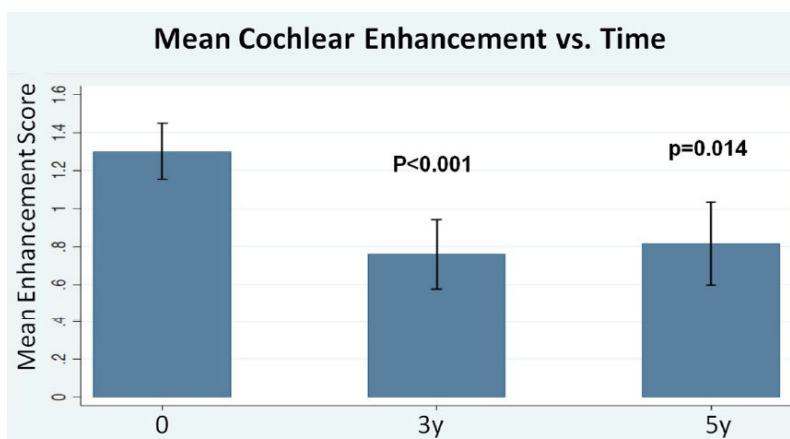
**Tabela 81.**  
**Ocena słuchu w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja CAPS: NOMID)**

Punkt końcowy	Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	Dawka ANA	OI	Wynik	
					N	n (%)
<b>Poprawa słuchu</b>					18	6 (33)
<b>Poziom słuchu bez zmian</b>	Goldbach-Mansky 2006 [47–51]	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	6 mies.	18	9 (50)
<b>Pogorszenie słuchu</b>					18	0 (0)
<b>Poprawa/pogorszenie słuchu</b>					18	1 (6) <sup>a</sup>
<b>Wzmocnienie ślimaka w badaniu MRI</b>	Goldbach-Mansky 2006 <sup>b</sup> [47–51]	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień	<i>baseline</i>	25	22 (88)
				36 mies.	25	14 (56)
				60 mies.	19	10 (53)

a) U jednego pacjenta początkowo nastąpiła poprawa słuchu przy częstotliwości 2000 i 4000 Hz, następnie obserwowano pogorszenie przy częstotliwości 500 i 1000 Hz; b) Źródło: Sibley 2012 [48]

**Wykres 1.**

Średni wynik wzmocnienia ślimaka w badaniu MRI w zależności od czasu u pacjentów leczonych ANA (Sibley 2012) [48]

**Ocena wzroku**

W 6-miesięcznym okresie obserwacji badania Goldbach-Mansky 2006 u wszystkich pacjentów leczonych ANA ostrość wzroku pozostała niezmienną. W długoterminowym okresie obserwacji ostrość wzroku i widzenie peryferyjne uległo poprawie lub stabilizacji u większości pacjentów. U jednego chorego stwierdzono pogorszenie ostrości wzroku, a u 2 innych chorych pogorszenie widzenia peryferyjnego. U wszystkich 3 pacjentów obserwowano poważną atrofię nerwu wzrokowego w *baseline* (Tabela 82).

**Tabela 82.**

Ocena wzroku w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja CAPS: NOMID)

Punkt końcowy	Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	Dawka ANA	OI	Wynik	
					N	n (%)
Ocena wzroku bez zmian	Goldbach-Mansky 2006 [47–51]	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	6 mies.	18	18 (100)
Pogorszenie ostrości wzroku	Goldbach-Mansky 2006 <sup>a</sup> [47–51]	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień	60 mies.	26	1 (4)
Pogorszenie widzenia peryferyjnego				60 mies.	26	2 (8)

a) Źródło: Sibley 2012 [48]

**Ocena OUN**

W badaniu Goldbach-Mansky 2006 wskaźniki świadczące o procesie zapalnym w obrębie OUN uległy istotnej statystycznie poprawie względem wartości wyjściowych. Zarówno ciśnienie płynu-mózgowo-rdzeniowego, stężenie białek, białych krwinek, czy neutrofili uległo istotnemu zmniejszeniu w 3-miesięcznym okresie obserwacji. Podobnie w długoterminowym okresie obserwacji, wskaźniki zapalne w obrębie OUN uległy istotnej redukcji (Tabela 83). Wzmocnienie opon mózgowych w badaniu MRI wyjściowo było obecne u 10 z 26 pacjentów. Po 36 miesiącach terapii ANA wzmocnienie było obecne u 3 ( $p = 0,039$ ) oraz u 1 z 20 po 60 miesiącach leczenia ( $p = 0,016$ ) (Tabela 84). Średni wynik IQ nie

zmienił się w istotny statystycznie sposób zarówno po 36, jak i 60 miesiącach terapii względem wartości wyjściowych.

**Tabela 83.**  
Ocena parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja NOMID)

Badanie	Wiek w latach, średnia [zakres]	Dawka KAN	OI	Wynik; mediana [IQR]			
				N	Baseline	Wartość końcowa	p
<b>Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego [mm]</b>							
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	3 mies.	12	287 [250–325]	197 [167–222]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym [mg/dl]</b>							
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	3 mies.	14	35 [24–51]	33 [23–40]	<b>0,05</b>
<b>Goldbach-Mansky 2006<sup>a</sup> [47–51]</b>	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień	36 mies. 60 mies.	21	45,5 <sup>b</sup>	35,9 <sup>b</sup> 41,2 <sup>b</sup>	<b>0,026</b> 0,80
<b>Stężenie białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym (komórki/mm<sup>3</sup>)</b>							
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	3 mies.	14	19 [6–49]	9 [6–12]	<b>0,05</b>
<b>Stężenie neutrofilii w płynie mózgowo-rdzeniowym (komórki/mm<sup>3</sup>)</b>							
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	3 mies.	14	10,2 [4,0–25,5]	3,8 [1,8–6,7]	<b>0,04</b>

a) Źródło: Sibley 2012 [48]; b) Średnia.

**Tabela 84.**  
Wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów leczonych ANA w ramach badań nRCT (populacja NOMID)

Punkt końcowy	Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	Dawka ANA	OI	Wynik		
					N	n (%)	p
<b>Wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych w badaniu MRI</b>	Goldbach-Mansky 2006 <sup>a</sup> [47–51]	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień	<i>baseline</i>	26	10 (38)	-
				36 mies.	26	3 (12)	<b>0,039</b>
				60 mies.	20	1 (5)	<b>0,016</b>

a) Źródło: Sibley 2012 [48]

#### 5.2.2.4. Markery zapalne

U pacjentów w wyniku terapii ANA stężenie markerów zapalnych uległo normalizacji, a wartość zmiany (tj. obserwowana wielkość efektu) pomiędzy stanem wyjściowym a wartościami końcowymi osiągnęła poziom istotności statystycznej (Tabela 85; Tabela 86).

**Tabela 85.**  
Zmiana poziomu CRP i SAA u pacjentów leczonych ANA w badaniach nRCT (populacja CAPS)

Badanie	Wiek w latach, średnia [zakres]	Dawka ANA	Zespół	OI [mies.]	Wynik				
					N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	p
<b>SAA [mg/l]</b>									
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	NOMID	1	18	174 [131; 436] <sup>a</sup>	25 [9; 97] <sup>a</sup>	bd	bd
				3			8 [3; 34] <sup>a</sup>	bd	<0,001
				6			6 [3; 16] <sup>a</sup>	bd	<0,001
<b>Sibley 2012 [47–51]</b>	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień		36	26	220,28 (38,28) <sup>b</sup>	22,33 (7,51) <sup>b</sup>	bd	<0,001
				60			20	21,31 (11,59) <sup>b</sup>	bd
<b>CRP [mg/l]</b>									
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	11,0 [4–32]	1–2 mg/kg/dzień	NOMID	1	18	52,9 [40,0; 105,0] <sup>a</sup>	9,3 [4,9; 19,4] <sup>a</sup>	bd	bd
				3			3,4 [1,6; 8,9] <sup>a</sup>	bd	<0,001
				6			4,0 [1,0; 9,1] <sup>a</sup>	bd	<0,001
<b>Sibley 2012 [47–51]</b>	11,5 [10 mies. – 42,2 lat]	1–5 mg/kg/dzień		36	26	57,70 (7,22) <sup>b</sup>	8,75 (2,27) <sup>b</sup>	bd	<0,001
				60			20	6,06 (2,35) <sup>b</sup>	bd
<b>Ross 2008 [52]</b>	50,1 [29–77]	100 mg/dzień	FCAS	4	8	bd	bd	-14,38 [-7,35; -21,42]	≤0,0001

a) Mediana [IQR]; b) Średnia (SD)

**Tabela 86.**  
Odstętek, u których poziom CRP i SAA po terapii ANA mieścił się w granicach normy (populacja FCAS)

PK	Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	Dawka ANA	OI	N/n (%)
CRP ≤10 mg/L	Ross 2008 [52]	50,1 [29–77]	100 mg/dzień	4 tyg.	8/8 (100)
SAA ≤10 mg/L					8/8 (100)

### 5.2.2.5. Jakość życia

W subpopulacji pacjentów z CAPS, w tym także z NOMID, w trakcie terapii ANA w warunkach eksperymentalnych obserwowano istotną poprawę w ocenie jakości życia oraz dolegliwości bólowych (Tabela 87). W przypadku pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania ANA (Ross 2008) jakość życia ponownie uległa istotnemu pogorszeniu (p = 0,0019) (szczegółowych danych nie zaprezentowano).

**Tabela 87.**  
**Jakość życia u pacjentów leczonych ANA w ramach badań nRCT (populacja CAPS)**

Badanie	Populacja	Miara	OI	Wynik				
				N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana vs baseline	p
<b>Ból mierzony w skali VAS w ocenie lekarza</b>								
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	NOMID	Mediana [IQR]	1 mies.	18	38,0 [22,0; 60,0]	12,0 [6,0; 20,0]	bd	bd
		Mediana [IQR]	3 mies.			3,0 [2,0; 10,0]	bd	<0,001
		Mediana [IQR]	6 mies.			5,5 [2,0; 13,0]	bd	<0,001
<b>Ból mierzony w skali VAS w ocenie pacjenta/opiekuna</b>								
<b>Goldbach-Mansky 2006<sup>a</sup> [47–51]</b>	NOMID	Średnia (SD)	36 mies.	26	41,22 (5,00)	8,94 (2,89)	-32,3	<0,001
		Średnia (SD)	60 mies.	20		9,85 (3,16)	-31,4	<0,001
<b>C-HAQ</b>								
<b>Goldbach-Mansky 2006 [47–51]</b>	NOMID	Mediana [IQR]	1 mies.	18	1,30 [0,65; 1,57]	0,64 [0,31; 1,03]	bd	bd
		Mediana [IQR]	3 mies.			0,37 [0,12; 0,72]	bd	<0,001
		Mediana [IQR]	6 mies.			0,34 [0,13; 0,68]	bd	<0,001
<b>Goldbach-Mansky 2006<sup>a</sup> [47–51]</b>	NOMID	Średnia (SD)	36 mies.	26 <sup>a</sup>	1,11 (0,21)	0,66 (0,16)	-0,45	0,002
		Średnia (SD)	60 mies.	20		0,59 (0,18)	-0,52	<0,001
<b>DLQI</b>								
<b>Ross 2008 [52]</b>	FCAS	Średnia [95% CI]	4 tyg.	8	bd	bd	-16,75 [-26,95; -6,51]	0,004

a) źródło Sibley 2012 [48]

### 5.2.2.6. Profil bezpieczeństwa

W badaniu Goldbach-Mansky 2006, w 60-miesięcznym okresie obserwacji, zdarzenia niepożądane raportowano u 95% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 33% chorych, niemniej u żadnego z pacjentów nie prowadziły do permanentnego przerwania leczenia. W długoterminowym okresie obserwacji u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się choroba nowotworowa, nie stwierdzono również żadnych zgonów.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w 60-miesięcznym okresie obserwacji badania Goldbach-Mansky 2006 należały infekcje, które wystąpiły u 86% pacjentów. Z kolei w krótszym 4-tygodniowym okresie obserwacji badania Ross 2008 infekcji nie zaraportowano u żadnego z chorych. Innym częstym zdarzeniem niepożądającym podczas terapii ANA były reakcje w miejscu podania, które stwierdzono u 50% pacjentów z badania Ross 2008 oraz u 19% chorych w badaniu Goldbach-Mansky 2006. W badaniu Goldbach-Mansky 2006 reakcje w miejscu podania najczęściej obserwowano

w młodszej grupie wiekowej, a ich nasilenie było zwykle łagodne i u żadnego z chorych nie stanowiło przyczyny permanentnego przerwania terapii. Do innych często obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy i bóle stawów, związane z typową manifestacją CAPS.

Tabela 88.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja CAPS)

PK	Zespół	Badanie	Dawka ANA	OI	N/n (%)
<b>AE ogółem</b>					
<b>AE ogółem</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	41/43 (95)
<b>AE prowadzące do przerwania badania</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–2 mg/kg/dzień	6 mies.	0/18 (0)
		Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>b</sup>	1–5 mg/kg/dzień	60 mies.	0/26 (0)
		Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	0/43 (0)
<b>SAE ogółem</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	14/43 (33)
<b>AE szczegółowe</b>					
<b>Przeciwciała przeciwko ANA</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>c</sup>	1–5 mg/kg/dzień	1 mies.	9/21 (43)
				3 mies.	22/28 (79)
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>d</sup>	1–2 mg/kg/dzień	6 mies.	8/18 (44)
		Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	8/43 (19)
		FCAS	Ross 2008 [52]	100 mg/dzień	4 tyg.
<b>Infekcje</b>	FCAS	Ross 2008 [52]	100 mg/dzień	4 tyg.	0/8 (0)
	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	37/43 (86)
<b>Zapalenie żołądka i jelit (gastroenteritis)</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	7/43 (16)
<b>Zakażenie wirusowe przewodu pokarmowego</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	6/43 (14)
<b>Infekcja żołądkowo-jelitowa</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	3/43 (7)
<b>Zapalenie zatok</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	12/43 (28)
<b>Zapalenie górnych dróg oddechowych</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>d</sup>	1–2 mg/kg/dzień	6 mies.	15/18 (83)
		Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	17/43 (40)
<b>Zapalenie części nosowej gardła</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	15/43 (35)
<b>Zapalenie ucha środkowego</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	11/43 (26)
<b>Infekcja ucha</b>	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	11/43 (26)



PK	Zespół	Badanie	Dawka ANA	OI	N/n (%)
Zakażenie układu moczowego	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 <sup>d</sup>	1–2 mg/kg/dzień	6 mies.	2/18 (11)
		Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	6/43 (14)
Zakażenie wirusowe	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	6/43 (14)
Zapalenie płuc	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	5/43 (12)
Zapalenie oskrzeli	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	4/43 (9)
Torbielowata infekcja powieki (hordeolum)	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	3/43 (7)
Zapalenie ucha zewnętrznego	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	3/43 (7)
Zapalenie gardła	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup> <small>Źródło: Kullenberg 2016</small>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	3/43 (7)
Cellulitis	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	2/43 (5)
Zapalenie pęcherza	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	2/43 (5)
Infekcja związana z urządzeniem	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	2/43 (5)
Ostre zapalenie ucha środkowego	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	2/43 (5)
Paciorkowcowe zapalenie gardła	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	2/43 (5)
Nowotwory	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	0/43 (0)
Ból głowy	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	21/43 (49)
Ból brzucha	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	6/43 (14)
Bóle stawów	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	18/43 (42)
Neutropenia	FCAS	Ross 2008 [52]	100 mg/dzień	4 tyg.	0/8 (0)
Zgon	NOMID	Goldbach-Mansky 2006 [47–51] <sup>a</sup>	1–8 mg/kg/dzień	60 mies.	0/43 (0)

a) Źródło: Kullenberg 2016 [49]; b) Źródło: Sibley 2012 [48]; c) Źródło: Wiken 2018 [50]; d) Źródło: Goldbach-Mansky 2006 [47]

## 5.3. Badania RWD

### 5.3.1. Skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA

Odnaleziono 22 badania RWD, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA w leczeniu pacjentów z autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych. Niemniej badania te nie miały charakteru porównawczego. Wyniki przedstawiono w postaci zestawienia rezultatów

uzyskanych w grupie leczonej KAN i grupie leczonej ANA, jednak bez możliwości obliczenia istotności statystycznej obserwowanych różnic.

### 5.3.1.1. Odpowiedź na leczenie

#### CAPS

W populacji CAPS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej większość (86–100%) pacjentów uzyskiwało ogólną (częściową lub całkowitą) odpowiedź na leczenie KAN, jednak w kilku przypadkach odpowiedzi nie osiągnięto. W trakcie terapii ANA ogólną odpowiedź stwierdzono u wszystkich leczonych pacjentów. Pacjenci leczeni KAN numerycznie częściej (43–93%) uzyskiwali jednak całkowitą odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami leczonymi ANA (29–100%) (Tabela 89).

W badaniu Caorsi 2013 badano, czy odpowiedź na leczenie KAN będzie inna od tej uzyskanej wcześniej na leczenie ANA. Spośród 13 pacjentów leczonych KAN, 12 było uprzednio leczonych ANA. W chwili ostatniego podania ANA u 6 pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą, u pozostałych 6 częściową. W przypadku leczenia KAN całkowitą odpowiedź uzyskano u 8 z 13 pacjentów, u 4 częściową odpowiedź, zaś u jednego nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie (u pacjenta tego obserwowano tylko odpowiedź częściową na ANA).

**Tabela 89.**  
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja CAPS)

Badanie	Zespół	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
			Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie</b>								
<b>Vitale 2016 [55]</b>	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	19/22 (86)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	18/18 (100)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	CAPS	25,9 <sup>b</sup> [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35 <sup>b</sup>	21/21 (100)
<b>Caorsi 2013 [56]</b>	CAPS	14,6 [8,7-38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	12/13 (92)	20–100 mg/dzień	42 <sup>b</sup>	12/12 (100)
	CINCA				6/7 (86)			7/7 (100)
	CINCA/MWS				2/2 (100)			2/2 (100)
	MWS				4/4 (100)			3/3 (100)
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>								
<b>Vitale 2016 [55]</b>	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	3/22 (14)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	5/18 (28)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	CAPS	25,9 <sup>b</sup> [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35 <sup>b</sup>	6/21 (29)

Badanie	Zespół	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
			Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Caorsi 2013 [56]	CAPS	14,6 [8,7-38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	4/13 (31)	20–100 mg/dzień	42 <sup>b</sup>	6/12 (50)
	CINCA				3/7 (43)			5/7 (71)
	CINCA/MWS				1/2 (50)			1/2 (50)
	MWS				0/4 (0)			0/3 (0)
<b>Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie</b>								
Kuemmerle-Deschner 2013 [57]	MWS	33,5 3–72	2 mg/kg q8w 150 mg q8w	50 <sup>b</sup> [23-110]	13/14 (93)	1–2 mg/kg/dzień 100 mg /dzień	52 <sup>b</sup> [23–115]	9/12 (75)
Vitale 2016 [55]	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	16/22 (73)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	13/18 (72)
Rossi-Semerano 2015 [54]	CAPS	25,9 <sup>b</sup> [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35	15/21 (71)
Caorsi 2013 [56]	CAPS	14,6 [8,7-38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	8/13 (62)	20–100 mg/dzień	42 <sup>b</sup>	6/12 (50)
	CINCA				3/7 (43)			2/7 (29)
	CINCA/MWS				1/2 (50)			1/2 (50)
	MWS				4/4 (100)			3/3 (100)
<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>								
Vitale 2016 [55]	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	3/22 (14)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	0/18 (0)
Rossi-Semerano 2015 [54]	CAPS	25,9 <sup>b</sup> [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35 <sup>b</sup>	0/21 (0)
Caorsi 2013 [56]	CAPS (CINCA, MWS)	14,6 [8,7-38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	1/13 (8)	20–100 mg/dzień	42 <sup>b</sup>	0/12 (0)

a) Dawkowanie KAN i ANA dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu, w tym również z innymi niż analizowana jednostka chorobowa, nie przedstawiono danych dla poszczególnych zespołów chorobowych; b) Mediana [zakres]

## TRAPS

W populacji TRAPS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wszyscy pacjenci uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie KAN. W przypadku terapii ANA u 6 z 50 pacjentów odnotowano brak odpowiedzi. Całkowitą odpowiedź uzyskało łącznie 87% pacjentów leczonych KAN oraz 66% leczonych ANA (Tabela 90).

**Tabela 90.**  
**Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja TRAPS)**

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres] (SD)	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie</b>							
Vitale 2016 [55]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	14/14 (100)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	20/21 (95)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 <sup>b</sup> [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	1/1 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 <sup>b</sup>	3/3 (100)
Vitale 2021 [59]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w <sup>c</sup>	27,5 <sup>e</sup>	16/16 (100)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień <sup>d</sup>	27,5 <sup>e</sup>	21/26 (81)
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>							
Vitale 2016 [55]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	3/14 (21)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	5/21 (24)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 <sup>b</sup> [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	0/1 (0)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 <sup>b</sup>	2/3 (67)
Vitale 2021 [59]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w <sup>c</sup>	27,5 <sup>e</sup>	1/16 (6)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień <sup>d</sup>	27,5 <sup>e</sup>	4/26 (15)
<b>Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie</b>							
Vitale 2016 [55]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	11/14 (79)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	15/21 (71)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 <sup>b</sup> [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	1/1 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 <sup>b</sup>	1/3 (33)
Vitale 2021 [59]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w <sup>c</sup>	27,5 <sup>e</sup>	15/16 (94)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień <sup>d</sup>	27,5 <sup>e</sup>	17/26 (65)
<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>							
Vitale 2016 [55]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>a</sup>	bd	0/14 (0)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>a</sup>	bd	1/21 (5)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 <sup>b</sup> [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	0/1 (0)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 <sup>b</sup>	0/3 (0)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres] (SD)	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Vitale 2021 [59]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w <sup>c</sup>	27,5 <sup>e</sup>	0/16 (0)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień <sup>d</sup>	27,5 <sup>e</sup>	5/26 (19)

a) Dawkowanie KAN i ANA dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu, w tym również z innymi niż analizowana jednostkami chorobowymi, nie przedstawiono danych dla poszczególnych zespołów chorobowych; b) Mediana; c) Na początek okresu obserwacji KAN w dawkowaniu zgodnym z ChPL zaordynowano 94% pacjentów, na koniec okresu obserwacji 69% pacjentów przyjmowało KAN w dawce zgodnej z ChPL, 25% w dawce niższej, a 6% w wyższej dawce.; d) Na początku okresu obserwacji ANA, w dawkowaniu zgodnym z rekomendowanym dla pacjentów z RZS, zaordynowano 92% pacjentów (4% w dawce wyższej oraz 4% w dawce niższej niż rekomendowana), pod koniec okresu obserwacji proporcje te uległy zmianie: 77% pacjentów otrzymywało ANA w dawce zgodnej z przyjętą dla RZS, 19% w dawce niższej, a 4% w dawce zwiększonej; e) Mediana czasu leczenia wszystkich pacjentów (niezależnie od rodzaju przyjmowanego leku)..

## HIDS/MKD

W populacji HIDS/MKD wszyscy pacjenci uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie KAN. W przypadku terapii ANA ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało łącznie 90% chorych. Łącznie, całkowitą odpowiedź stwierdzono jednak u 47% pacjentów leczonych KAN oraz 24% leczonych ANA. Utratę skuteczności leków raportowano w pojedynczych przypadkach (Tabela 91).

**Tabela 91.**  
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja HIDS/MKD)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie</b>							
Deshayes 2018 [61]	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	7/7 (100)	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3–47]	8/10 (80)
Galeotti 2012 [60]	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4-8w (1 pt.)	14 <sup>c</sup> [10–21]	6/6 (100)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 [2–72]	8/9 (89)
Rossi-Semerano 2015 [54]	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	6/6 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9	10/10 (100)
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>							
Deshayes 2018 [61]	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	4/7 (57) <sup>a</sup>	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3–47]	5/10 (50)
Galeotti 2012 [60]	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4-8w (1 pt.)	14 <sup>c</sup> [10–21]	3/6 (50)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 <sup>c</sup> [2–72]	7/9 (78)
Rossi-Semerano 2015 [54]	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	3/6 (50)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9 <sup>c</sup>	7/10 (70)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie</b>							
<b>Deshayes 2018 [61]</b>	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	3/7 (43) <sup>b</sup>	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3–47]	3/10 (30)
<b>Galeotti 2012 [60]</b>	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4–8w (1 pt.)	14 <sup>c</sup> [10–21]	3/6 (50)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 <sup>c</sup> [2–72]	1/9 (11)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	3/6 (50)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9 <sup>c</sup>	3/10 (30)
<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>							
<b>Deshayes 2018 [61]</b>	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	0/7 (0)	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3–47]	2/10 (20)
<b>Galeotti 2012 [60]</b>	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4–8w (1 pt.)	14 <sup>c</sup> [10–21]	0/6 (0)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 <sup>c</sup> [2–72]	1/9 (11)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	0/6 (0)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9 <sup>c</sup>	0/10 (0)
<b>Utrata skuteczności</b>							
<b>Deshayes 2018 [61]</b>	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	1/7 (14)	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3–47]	2/10 (20)

a) 3 pacjentów leczonych wcześniej ANA, terapia zmieniona na KAN z powodu braku/częściowej skuteczności i reakcji w miejscu podania; b) 1 pacjent leczony wcześniej ANA, terapia zmieniona na KAN z powodu braku skuteczności i występowania poważnych reakcji w miejscu podania; c) Mediana [zakres]

## crFMF

W populacji z crFMF odpowiedź na leczenie KAN uzyskało 83–100% pacjentów oraz 73–100% pacjentów leczonych ANA (Tabela 92). W badaniach stosowano jednak różne definicje na podstawie, których określano remisję choroby stąd interpretacja wyników jest utrudniona (Aneks E.1; Tabela 28).

**Tabela 92.**  
**Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF)**

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie</b>							
<b>Cetin 2014 [63]</b>	23 <sup>a</sup> [14–50]	150 mg q8w	18 [4–25] <sup>a</sup>	8/8 (100)	100 mg/dzień	14 [4–36] <sup>a</sup>	11/12 (92%)
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	13,2 <sup>a</sup> [2–24]	2 mg/kg q8w (2 pt.); 2–3 mg/kg q4–8w (2 pt.) 2 mg/kg q8–16w (1 pt.) 2 mg/kg q8–12w (1 pt.) 2 mg/kg/ 1 dawka (3 pt.)	1 dawka- 30 mies.	9/9 (100) <sup>c</sup>  9/9 (100) <sup>d</sup>	1–5 mg/kg/dzień	8 <sup>a</sup> [4–60]	9/11 (82) <sup>c</sup>  4/4 (100) <sup>d</sup>
<b>Kurt 2020 [68]</b>	14 [8,5-16]	2–4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w) → q8w (4 pt.)	bd	20/22 (91)	2–5 mg/kg/dzień	29,7 [8–60] <sup>a</sup>	8/11 (73)
<b>Vitale 2016 [55]</b>	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>b</sup>	bd	5/6 (83)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>b</sup>	bd	25/32 (78)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	21,1 [6–61]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	28	4/4 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 <sup>a</sup>	12/13 (92)
<b>Atas 2021 [73]</b>	37,3 (10,9)	150 mg q4w (78%) q8w (11%), q12w (4%) 300 mg q4w (4%) 450 mg q4w (4%)	28 [6–57]	24/27 (89)	100 mg/dzień (48%) BID (4%), TID (1%), q2d (23%), q3d (9%), doraźnie (16%)	30 [1–108]	64/84 (76)
<b>Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie</b>							
<b>Kurt 2020 [68]</b>	14 [8,5-16]	2–4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w) → q8w (4 pt.)	bd	20/22 (91)	2–5 mg/kg/dzień	29,7 [8–60] <sup>a</sup>	6/11 (55)
<b>Vitale 2016 [55]</b>	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>b</sup>	bd	3/6 (50)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>b</sup>	bd	14/32 (44)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	21,1 [6–61]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	28	2/4 (50)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 <sup>a</sup>	6/13 (46)
<b>Kohler 2009 [65]</b>	bd	150 mg q8w	bd	2/2 (100)	100 mg/dzień (18 pt.) 100 mg/2x/dzień (1 pt.) 100 mg/3x/tydz. (7 pt.) 100 mg doraźnie (2 pt.)	bd	29/29 (100)
<b>Kehribar 2021 [67]</b>	31,2 (10,7)	150 mg q4w	bd <sup>e</sup>	16/18 (89)	100 mg/dzień	bd <sup>e</sup>	24/30 (80)
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>							
<b>Kurt 2020 [68]</b>	14 [8,5-16]	2–4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w) → q8w (4 pt.)	bd	0/22 (0)	2–5 mg/kg/dzień	29,7 [8–60] <sup>a</sup>	2/11 (18)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Vitale 2016 [55]</b>	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>b</sup>	bd	2/6 (33)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>b</sup>	bd	11/32 (34)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	21,1 [6–61]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	28	2/4 (50)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 <sup>a</sup>	6/13 (46)
<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>							
<b>Cetin 2014 [63]</b>	23 [14–50]	150 mg q8w	18 [4–25] <sup>a</sup>	0/8 (0)	100 mg/dzień	14 [4–36] <sup>a</sup>	1/12 (8)
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	13,2 <sup>a</sup> [2–24]	2 mg/kg q8w (2 pt.); 2–3 mg/kg q4–8w (2 pt.) 2 mg/kg q8–16w (1 pt.) 2 mg/kg q8–12w (1 pt.) 2 mg/kg/ 1 dawka (3 pt.)	1 dawka-30 mies.	0/9 (0) <sup>c</sup>	1–5 mg/kg/dzień	8 <sup>a</sup> [4–60]	2/11 (18) <sup>c</sup>
<b>Kurt 2020 [68]</b>	14 [8,5–16]	2–4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w)	bd	2/22 (9)	2–5 mg/kg/dzień	29,7 [8–60]	3/11 (27)
<b>Vitale 2016 [55]</b>	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) <sup>b</sup>	bd	1/6 (17)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień <sup>b</sup>	bd	7/32 (22)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	21,1 [6–61]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	28	0/4 (0)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 <sup>a</sup>	1/13 (8)

a) Mediana [zakres]; b) Dawkowanie KAN i ANA dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu, w tym również z innymi niż analizowana jednostka chorobowa, nie przedstawiono danych dla poszczególnych zespołów chorobowych; c) Odpowiedź na podstawie wyniku AIDAI i zmiany stężenia markerów zapalnych; d) Odpowiedź na podstawie wyniku FMF50 oceniana na ostatniej wizycie, u 2 z 9 pacjentów leczonych KAN, pomimo spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie FMF50 obserwowano aktywność choroby na podstawie wyniku AIDAI (>9 pkt) i zwiększonego stężenia CRP powyżej wartości prawidłowych; e) Okres interwencji KAN i ANA w badaniu wyniósł średnio 15 (8) mies., nie podano jednak informacji na temat okresu interwencji dla poszczególnych terapii.

### 5.3.1.2. Zmiana nasilenia objawów / aktywności choroby

#### CAPS

W badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zarówno KAN, jak i ANA w subpopulacji pacjentów z CAPS pozwalają na wyciszenie aktywności choroby względem wartości wyjściowych (Tabela 93, Tabela 94).

**Tabela 93.**  
**Aktywności choroby w ocenie lekarza (PGA) w badaniu RWD oceniającym KAN i ANA (populacja CAPS)**

Badanie	Interwencja	OI	n (%)					
			N	Ciężka	Umiark.	Łagodna	Min.	Brak
<b>Caorsi 2013 [56]</b>	KAN	12	13	0	1 (8)	2 (15)	0	10 (77)
	ANA	42 [12–60] <sup>a</sup>	12	0	0	2 (17)	2 (17)	8 (67)

a) Mediana [zakres]



**Tabela 94.**  
Zmiana aktywności choroby w badaniu RWD oceniającym KAN i ANA (populacja CAPS: MWS)

Badanie	KAN, średnia (SD)					ANA, średnia (SD)				
	OI	N	Baseline	Wartość końcowa	p	OI	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana
<b>Zmiana aktywności choroby (MWS-DAS)</b>										
Kuemmerle-Deschner 2013 [57]	8 dni	14	6 (1,9)	3 (1,8) <sup>b</sup>	0,002	14 dni	12	13 (2,2)	3 (1,0) <sup>b</sup>	<0,001
	50 mies. [23-110] <sup>a</sup>			2 (1,3) <sup>b</sup>		<0,001			52 mies. [23-115] <sup>a</sup>	

a) Mediana [zakres]; b) końcowy wynik MWS-DAS wskazuje na brak aktywności choroby (wynik ≤5 pkt)

## HIDS/MKD

Ocena kliniczna nasilenia ataków chorobowych w przebiegu HIDS/MKD po zastosowaniu ocenianych interwencji ulega poprawie, co wyrażone zostało m.in. zmniejszeniem dni z gorączką w trakcie ataków. Numerycznie korzystniejsze wyniki uzyskano jednak podczas leczenia z wykorzystaniem KAN (Tabela 95).

**Tabela 95.**  
Liczba dni z gorączką w trakcie ataków w badaniu RWD oceniającym KAN i ANA (populacja HIDS/MKD)

Badanie	Punkt końcowy	KAN, mediana			ANA, mediana		
		N	Baseline	Wartość końcowa	N	Baseline	Wartość końcowa
Galeotti 2012 [60]	Liczba dni z gorączką w trakcie ataków	6	5	2	9	5	3
	Nasilenie ataków [pkt]	6	7 <sup>a</sup>	1	9	7 <sup>a</sup>	3

## crFMF

Wyniki badań RWD dla populacji crFMF wskazują, że zarówno leczenie KAN, jak i ANA prowadzą do istotnego zmniejszenia aktywności choroby względem stanu przed rozpoczęciem terapii (Tabela 96).

**Tabela 96.**  
Zmiana częstości ataków chorobowych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF)

Punkt końcowy	Badanie	KAN, średnia					ANA, średnia				
		Dawka	N	Baseline	Wartość końcowa	p	Dawka	N	Baseline	Wartość końcowa	p
Częstość ataków/mies.	Cetin 2014 [63]	150 mg q8w	8	1 [1–2] <sup>a</sup>	0	<b>0,007</b>	100 mg/dzień	12	2,5 [1–4] <sup>a</sup>	0 [0–3] <sup>a</sup>	<b>0,003</b>
	Cetin 2014 [63]	150 mg q8w	8	10 [2-20] <sup>a</sup>	1 [0-2]	<b>0,018</b>	100 mg/dzień	12	30 [12-50] <sup>a</sup>	2 [0-24] <sup>a</sup>	<b>0,018</b>
Częstość ataków/rok	Kucuksahin 2017 [66]	150 mg q4w	2	3–12	1	–	100 mg/dzień	24	6–48	1 [0-1]	-
	Ozcakar 2016 [69]	2-4 mg/kg q6w-q8w	3	32,0 (6,9) <sup>b</sup>	3,0 (1,7) <sup>c</sup>	bd <sup>f</sup>	1 mg/kg/dzień (maks. 100 mg/dzień)	4	60,0 (72,7) <sup>b</sup>	1,5 (1,7) <sup>c</sup>	bd <sup>f</sup>
Częstość ataków	Kurt 2020 [68]	2–4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w → q8w (4 pt.))	22	7,36 [3–15] <sup>d</sup>	0,81 [0–6] <sup>e</sup>	<b>0,00</b>	2–5 mg/kg/dzień	11	7,3 [3–12] <sup>d</sup>	1,3 [0–4] <sup>e</sup>	<b>0,003</b>
	Kehribar 2021 [67]	150 mg q4w	18	4,9 (0,9) <sup>c</sup>	1,1 (0,3) <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	100 mg/dzień	30	5,7 (1,2) <sup>c</sup>	1,3 (0,6) <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Częstość ataków/6 mies.	Druyan 2021 [74]	150 mg q4w	33	Przed leczeniem IL-1: 24 [12-25] <sup>gh</sup>	3,0 [0-6,0] <sup>h</sup>	<b>&lt;0,0001</b>	100 mg/dzień	42	24 [12-25] <sup>gh</sup>	6 [3,0-13,5] <sup>g</sup>	<b>&lt;0,0001</b>
				Przed leczeniem KAN (po leczeniu ANA): 6 [3,0-13,5] <sup>g</sup>		<b>&lt;0,0001</b>					
Częstość ataków/3 mies.	Atas 2021 [73]	150 mg q4w (78%) q8w (11%), q12w (4%) 300 mg q4w (4%) 450 mg q4w (4%)	27	2,5 [1–5] <sup>g</sup>	0,5 [0,25–1] <sup>h</sup>	<b>&lt;0,001</b>	100 mg/dzień (48%) BID (4%), TID (1%), q2d (23%), q3d (9%), doraźnie (16%)	88	3,25 [2,25–4,94] <sup>g</sup>	1 [0,25–1,95] <sup>g</sup>	<b>&lt;0,001</b>

a) Mediana [zakres]; b) Średnia (SD) liczba ataków po okresie terapii kolchicyną; c) Średnia (SD); d) Średnia liczba ataków w ciągu 3 mies. przed przyjęciem leku; e) Średnia liczba ataków w ciągu 6 mies. od momentu rozpoczęcia terapii danym lekiem; f) Istotna statystycznie redukcja względem, wartości wyjściowej u pacjentów leczonych inhibitorami IL-1 (p = 0,018), nie podano informacji w zależności od zastosowanego leczenia; g) Mediana [IQR]; h) Wartość *baseline* podano dla 44 pacjentów leczonych kolchicyną, zmiana mediany odsetka częstości zaostrzeń choroby dla terapii ANA w skojarzeniu z kolchicyną versus kolchicyną wyniosła -12 (-50% p<0,0001), zmiana mediany odsetka częstości zaostrzeń choroby dla terapii KAN w skojarzeniu z kolchicyną versus kolchicyną wyniosła -18 (-75% p<0,0001), zmiana mediany odsetka częstości zaostrzeń choroby dla terapii KAN w skojarzeniu z kolchicyną versus ANA w skojarzeniu z kolchicyną wyniosła -3,5 (-58% p<0,0001).

**Tabela 97.**  
**Zmiana nasilenia choroby w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF)**

Badanie	Wiek w latach	KAN, średnia [zakres]					ANA, średnia [zakres]					
		Dawka	OB	N	Baseline	N	Wartość końcowa	Dawka	N	Baseline	N	Wartość końcowa
<b>Ocena nasilenia choroby na podstawie AIDAI [pkt]</b>												
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	13,2 <sup>a</sup> [2–24]	2 mg/kg q8w (2 pt.); 2–3 mg/kg q4–8w (2 pt.) 2 mg/kg q8–16w (1 pt.) 2 mg/kg q8–12w (1 pt.) 2 mg/kg/ 1 dawka (3 pt.)	3 mies.	9	28,22 [7–52]	9	2,50 [0–8]	1–5 mg/kg/dzień	7	25,43 [9–59]	7	9,57 [4–20]
			Ostatnia wizyta			9	6,56 [2–15]				3	3 [3]
<b>Atas 2021 [73]</b>	37,3 (10,9) <sup>b</sup>	150 mg q4w (78%) q8w (11%), q12w (4%) 300 mg q4w (4%) 450 mg q4w (4%)	KAN: 28 [6-57] <sup>a</sup> ANA: 30 [1-108] <sup>a</sup>	27	11 [6,5–19,5] <sup>c</sup>	27	0 [0–3] <sup>c</sup> <i>p</i> < 0,001	100 mg/dzień (48%) 100 mg/dzień BID (4%), TID (1%), q2d (23%), q3d (9%), doraźnie (16%) <sup>d</sup>	88	14 [8,75–19,25] <sup>c</sup>	88	2,5 [0–4] <sup>c</sup> <i>p</i> < 0,001
<b>Ocena nasilenia choroby w skali VAS / NRS (ocena pacjenta/opiekuna) [pkt]</b>												
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	13,2 <sup>a</sup> [2–24]	2 mg/kg q8w (2 pt.); 2–3 mg/kg q4–8w (2 pt.) 2 mg/kg q8–16w (1 pt.) 2 mg/kg q8–12w (1 pt.) 2 mg/kg/ 1 dawka (3 pt.)	3 mies.	9	7,00 [4–8]	9	1,78 [1–4]	1–5 mg/kg/dzień	8	6,75 [4–8]	7	4,29 [2–8]
			Ostatnia wizyta			9	3,11 [2–6]				3	2,0 [2]
<b>Atas 2021 [73]</b>	37,3 (10,9) <sup>b</sup>	150 mg q4w (78%) q8w (11%), q12w (4%) 300 mg q4w (4%) 450 mg q4w (4%)	KAN: 28 [6-57] <sup>a</sup> , ANA: 30 [1-108] <sup>a</sup>	27	6 [5-8] <sup>c</sup>	27	2 [1-3] <sup>c</sup>	100 mg/dzień (48%) 100 mg/dzień BID (4%), TID (1%), q2d (23%), q3d (9%), doraźnie (16%) <sup>d</sup>	88	8 [6-8] <sup>c</sup>	88	2,5 [2-4] <sup>c</sup>
<b>Druyan 2021 [74]</b>	39 [25-48] <sup>c</sup>	150 mg q4w	KAN: 7 [5,0–12] <sup>c</sup> , ANA: 12 [3,6–18] <sup>c</sup>	32	Przed leczeniem IL-1: 10 [9-10] <sup>c</sup>	24	5 [2-7] <sup>c</sup> <i>p</i> < 0,0001	100 mg/dzień	32	10 [9-10] <sup>c</sup>	31	8 [6-10] <sup>c</sup> <i>p</i> = 0,0002
				31	Przed leczeniem KAN (po leczeniu ANA): 8 [6-10] <sup>c</sup>	24	5 [2-7] <sup>c</sup> <i>p</i> = 0,0002					

Badanie	Wiek w latach	KAN, średnia [zakres]					ANA, średnia [zakres]					
		Dawka	OB	N	Baseline	N	Wartość końcowa	Dawka	N	Baseline	N	Wartość końcowa
<b>Ocena nasilenia choroby w skali VAS (ocena lekarza) [pkt]</b>												
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	13,2 <sup>a</sup> [2–24]	2 mg/kg q8w (2 pt.); 2–3 mg/kg q4–8w (2 pt.)	3 mies.	9	6,00 [3–8]	9	1,78 [1-3]	1–5 mg/kg/dzień	8	5,75 [3–7]	7	3,43 [2-6]
		2 mg/kg q8–16w (1 pt.) 2 mg/kg q8–12w (1 pt.) 2 mg/kg/ 1 dawka (3 pt.)	Ostatnia wizyta			9	2,89 [1–5]				3	2 [2]

**NRS** (ang. *numerical rating scale*) skala 0-10 do oceny aktywności choroby, gdzie 0 oznacza brak aktywności choroby, a 10 oznacza najwyższą możliwą aktywność choroby

a) Mediana [zakres]; b) Średnia (SD) dot. populacji 101 pacjentów leczonych ANA / KAN, brak szczegółowych danych na temat wieku 88 pacjentów leczonych ANA (uwzględnionych w analizie skuteczności) i 27 pacjentów leczonych KAN; c) Mediana [IQR].

### 5.3.1.3. Powikłania odległe / zmiany narządowe

#### TRAPS

W pracy Vitale 2021 oceniano stopień uszkodzenia narządów przy użyciu skali ADDI. W okresie obserwacji poprawę wyniku o 1 punkt obserwowano u 25% pacjentów leczonych KAN oraz u 27% leczonych ANA. U jednego pacjenta na terapii KAN wynik ADDI uległ pogorszeniu (Tabela 98).

**Tabela 98.**  
Wystąpienie powikłań odległych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja TRAPS)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Obniżenie wyniku ADDI o jeden punkt</b>							
<b>Vitale 2021 [59]</b>	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w <sup>a</sup>	27,5 <sup>c</sup>	4/16 (25)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień <sup>b</sup>	27,5 <sup>c</sup>	7/26 (27)

**ADDI** (ang. *the Autoinflammatory Disease Damage Index*) narzędzie do oceny długoterminowych uszkodzeń narządów wśród pacjentów leczonych z powodu monogenowych chorób autozapalnych

**a)** Na początku okresu obserwacji KAN w dawkowaniu zgodnym z ChPL zaordynowano 94% pacjentów, na koniec okresu obserwacji 69% pacjentów przyjmowało KAN w dawce zgodnej z ChPL, 25% w dawce niższej, a 6% w wyższej dawce.; **b)** Na początku okresu obserwacji ANA, w dawkowaniu zgodnym z rekomendowanym dla pacjentów z RZS, zaordynowano 92% pacjentów (4% w dawce wyższej oraz 4% w dawce niższej niż rekomendowana), pod koniec okresu obserwacji proporcje te uległy zmianie: 77% pacjentów otrzymywało ANA w dawce zgodnej z przyjętą dla RZS, 19% w dawce niższej, a 4% w dawce zwiększonej; **c)** Mediana czasu leczenia wszystkich pacjentów (niezależnie od rodzaju przyjmowanego leku).

#### crFMF

Dane na temat rozwoju powikłań odległych u pacjentów leczonych KAN lub ANA w odnalezionych badaniach RWD są ograniczone. Jedynie w dwóch pracach, uwzględniających pacjentów z crFMF, podano informację na temat liczby chorych, u których w okresie obserwacji stwierdzono obecność amyloidozy. W pracy Cetin 2014 w okresie obserwacji amyloidozę potwierdzoną biopsją stwierdzono u 1 pacjenta leczonego KAN oraz u 1 chorego na terapii ANA. W badaniu Kurt 2020 amyloidoza rozwinęła się u 1 pacjenta leczonego KAN (Tabela 99).

**Tabela 99.**  
Wystąpienie powikłań odległych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>Amyloidoza</b>							
<b>Cetin 2014 [63]</b>	23 [14–50]	150 mg q8w	18 [4–25] <sup>a</sup>	1/8 (13)	100 mg/dzień	14 [4–36] <sup>a</sup>	1/12 (8)
<b>Kurt 2020 [68]</b>	14 [8,5–16]	4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w) → q8w (4 pt.)	bd	1/22 (5)	2–5 mg/kg/dzień	29,7 [8–60] <sup>a</sup>	0/11 (0)

a) Mediana [zakres]

### 5.3.1.4. Markery zapalne

#### CAPS

W przebiegu CAPS aktywna terapia z zastosowaniem KAN lub ANA prowadzi u większości pacjentów do normalizacji markerów zapalnych CRP oraz SAA. Szczególnie wyraźna różnica obserwowana jest w przypadku oznaczeń CRP (Tabela 100; Tabela 101).

**Tabela 100.**  
**Odsetek pacjentów leczonych KAN lub ANA z CRP / SAA w normie (populacja CAPS)**

Badanie	Punkt końcowy	KAN			ANA		
		OI	N	n (%)	OI	N	n (%)
Caorsi 2013 [56]	CRP w normie <sup>a</sup>	12 mies.	13	8 (62)	42 [12–60] <sup>b</sup>	12	8 (67)
	SAA w normie <sup>a</sup>		12	8 (67)		12	8 (67)
Kuemmerle-Deschner 2013 [57]	CRP ≤5 mg/l	8 dni	14	14 (100)	14 dni	12	8 (67)
		11 [6–15] <sup>b</sup> mies.		13 (93)	12 [5–14] <sup>b</sup> mies.		9 (75)
	SAA ≤10 mg/l	8 dni	14	13 (93)	14 dni	12	8 (67)
		11 [6–15] <sup>b</sup> mies.		13 (93)	12 [5–14] <sup>b</sup> mies.		9 (75)

a) W pracy nie podano informacji na temat przyjętej w badaniu normy dla poszczególnych markerów zapalnych. Na podstawie danych zawartych w tabeli 2. w publikacji Caorsi 2013 podano odsetki pacjentów, u których wynik laboratoryjny określono jako negatywny; b) Mediana [zakres]

**Tabela 101.**  
**Poziom markerów zapalnych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja MWS)**

Badanie	Wiek w latach	KAN, średnia (SD) [zakres]						ANA, średnia (SD) [zakres]					
		OI [mies.]	Dawka	N	Baseline	Wartość końcowa	p	OI [mies.]	Dawka	N	Baseline	Wartość końcowa	p
<b>CRP [mg/l]</b>													
<b>Kuemerle-Deschner 2013 [57]</b>	33,5 [3–72] <sup>a</sup>	50 [23-110] <sup>a</sup>	2 mg/kg q8w 150 mg q8w	14	23,0 (21,0)	2,0 (3,0)	<b>0,001</b>	52 [23–115] <sup>a</sup>	1–2 mg/kg/dzień 100 mg /dzień	12	21,0 (13,0)	4,0 (5,0)	<b>0,0005</b>
<b>SAA [mg/l]</b>													
<b>Kuemerle-Deschner 2013 [57]</b>	33,5 [3–72] <sup>a</sup>	50 [23-110] <sup>a</sup>	2 mg/kg q8w 150 mg q8w	14	88,4 (185,1)	4,5 (5,8)	0,11 (NS)	52 [23–115] <sup>a</sup>	1–2 mg/kg/dzień 100 mg /dzień	12	36,5 (26,1)	6,6 (5,2)	0,67 (NS)

NS – wynik nieistotny statystycznie

a) Mediana [zakres]

**HIDS/MKD**

W badaniu Galeotti 2012 zarówno u pacjentów leczonych KAN, jak i ANA obserwowano zmniejszenie stężenia CRP względem wartości wyjściowych (nie podano szczegółowych danych w zależności od zastosowanej terapii). Całkowite unormowanie stężenia CRP stwierdzono u 83% pacjentów leczonych KAN i u 14% chorych leczonych ANA (Tabela 102).

**Tabela 102.**  
Uzyskanie prawidłowych wartości CRP w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja HIDS/MKD)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN; mediana [zakres]			ANA; mediana [zakres]		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
<b>CRP w normie</b>							
<b>Galeotti 2012 [60]</b>	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4-8w (1 pt.)	14 [10–21]	5/6 (83)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 [2–72]	1/7 (14)

**crFMF**

U pacjentów z crFMF zarówno terapia KAN, jak i ANA przyczyniły się do znaczącej redukcji stężenia markerów zapalnych – CRP i SAA – względem wartości początkowych, z wyjątkiem pacjentów dializowanych (dotyczy pojedynczych przypadków). Analiza wartości końcowych wskazuje, że u znacznej części leczonych parametry te uległy normalizacji (Tabela 103).

**Tabela 103.**  
Poziom markerów zapalnych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF)

Badanie	KAN, średnia (SD) [zakres]				ANA, średnia (SD) [zakres]			
	OI	N	Baseline	Wartość końcowa	OI	N	Baseline	Wartość końcowa
<b>CRP [mg/l]</b>								
<b>Cetin 2014 [63]</b>	18 [4–25] <sup>a</sup>	8	52,5 [5,4–140] <sup>a</sup>	<b>3,7 [0,6–7]<sup>ab</sup></b>	14 [4–36] <sup>a</sup>	12	43,3 [5–195] <sup>a</sup>	<b>5 [0,7–53]<sup>ac</sup></b>
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	3 mies.	7	63,4	2,3 [1–7] <sup>d</sup>	3 mies.	8	56,9	9,6 [1–44] <sup>e</sup>
	ostatnia wizyta			5,6 [1,0–14,8] <sup>f</sup>	ostatnia wizyta			2,7 [1,4–4] <sup>g</sup>
<b>Ugurlu 2020 [71]; (pacjenci dializowani)<sup>h</sup></b>	1 tydz.	1	1,00	10,00	24–48 mies.	4	22,50	31,38
<b>Ugurlu 2020 [71]; (transplantacja nerki)<sup>h</sup></b>	6 mies.	1	34,00	1,00	1–39 mies.	3	29,33	4,11
<b>Kucuksahin 2017 [66]</b>	3–6 mies.	2	35,00 [14–56]	6,00 [2–10]	2,5–36	24	94,25 [34–180]	6,88 [2–24]
<b>Ozcakar 2016 [69]</b>	18,7 mies.	3	76,0 (28,7)	2,5 (1,9)	13,5	4	77,3 (53,0)	2,9 (3,5)
<b>Atas 2021 [73]</b>	28 [6–	27	24 [11–46] <sup>j</sup>	<b>4 [3–12]<sup>ij</sup></b>	30 [1–	88	24 [12–44] <sup>j</sup>	<b>9 [3–14]<sup>ij</sup></b>



Badanie	KAN, średnia (SD) [zakres]				ANA, średnia (SD) [zakres]			
	OI	N	Baseline	Wartość końcowa	OI	N	Baseline	Wartość końcowa
	57] <sup>a</sup> mies.				108] <sup>a</sup> mies.			
<b>SAA [mg/l]</b>								
Eroglu 2015 [64]	3 mies.			4,50	bd	3		108,57
	ostatnia wizyta	2	300,00	bd	bd	bd	191,67	bd
Kucuksahin 2017 [66]	3–6 mies.	2	65,0 [10-120]	9,0 [8-10]	2,5–36	24	92,1 [20-180]	13,0 [1-33]

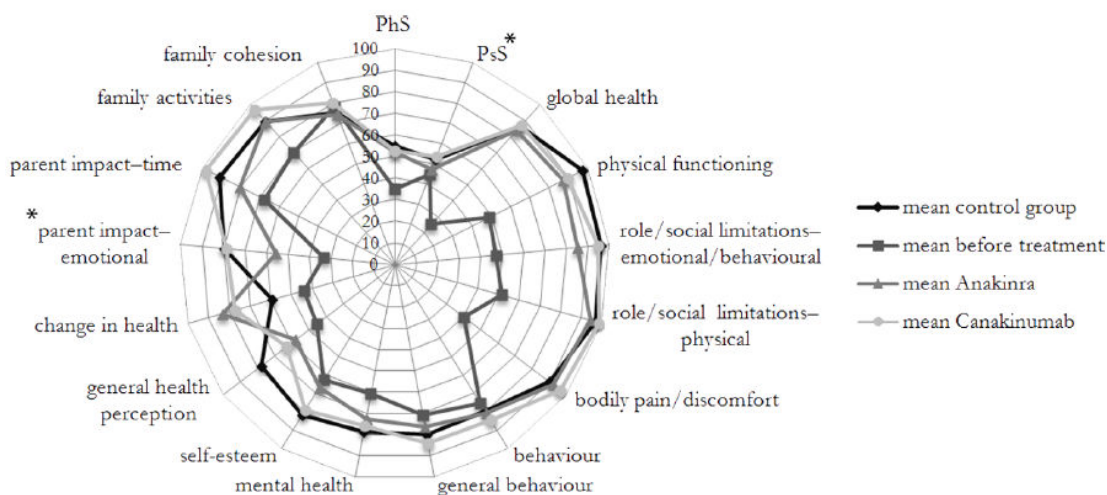
a) Mediana [zakres]; b)  $p < 0,001$  względem *baseline*; c)  $p < 0,003$  względem *baseline*; d) Dane dla 8 pacjentów; e) Dane dla 7 pacjentów; f) Dane dla 9 pacjentów; g) Dane dla 5 pacjentów; h) Badanie obejmuje pacjentów z FMF powikłanym amyloidozą AA; i) Mediana [IQR];  $p < 0,001$  względem wartości sprzed leczenia danym lekiem.

### 5.3.1.5. Jakość życia

#### CAPS

W badaniu Caorsi 2013 przedstawiono wyniki porównania jakości życia (w skali CHQ-PF 50) ocenianej na ostatniej wizycie w okresie leczenia KAN względem obserwowanej w chwili zakończenia u tych pacjentów leczenia ANA. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami w ocenie dotyczącej funkcjonowania fizycznego (ang. *physical summary score*). Z kolei terapia KAN związana była z istotną statystycznie poprawą w zakresie komponenty psychospołecznej ( $p = 0,03$ ), w szczególności w obszarze emocjonalnej percepcji choroby przez rodziców ( $p = 0,045$ ; Rysunek 14).

**Rysunek 14.**  
Ocena jakości życia wg CHQ-PF 50 u pacjentów z CAPS (badanie Caorsi 2013) [56]



Kwadraty oznaczają średnie wartości uzyskane u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia którymkolwiek z inhibitorów IL-1; trójkąty – średni wynik uzyskany na koniec leczenia ANA; koła – średni wynik na koniec okresu leczenia KAN; \*  $p < 0,05$ ; PhS – komponenta fizyczna; PsS – komponenta psychospołeczna.

**crFMF**

W pracy Kurt 2020 u dzieci leczonych lekami biologicznymi (ANA lub KAN) obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie mediany dni absencji w szkole z 55,4 do 2,3 ( $p < 0,01$ ) względem okresu przed rozpoczęciem leczenia, nie podano jednak wyników z podziałem na poszczególne terapie.

W badaniu Ugurlu 2020, u pacjentów z FMF powikłanym amyloidozą i zaawansowaną chorobą nerek (pacjenci dializowani) lub po przeszczepie tego narządu, w wyniku zastosowania leczenia inhibitorami IL-1 obserwowano u nich poprawę jakości życia mierzoną w skali VAS. Jakość życia poprawiła się zarówno u 2 pacjentów leczonych KAN, jak i 8 leczonych ANA (Tabela 104).

**Tabela 104.**  
Ocena jakości życia u pacjentów leczonych KAN lub ANA w badaniach RWD (populacja crFMF powikłana amyloidozą)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	KAN, średnia				ANA, średnia			
			N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana	N	Baseline	Wartość końcowa	Zmiana
Ugurlu 2020 [71]	Jakość życia w skali VAS	pacjenci dializowani	1	9,00	4,00	-5,00	4	7,50	2,50	-5,00
		transplantacja nerki	1	9,00	0,00	-9,00	4	6,33	1,00	-5,33

Wyższy wynik oznacza pogorszenie jakości życia

**5.3.1.6. Profil bezpieczeństwa**

W badaniach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce zwykle nie podawano informacji na temat zdarzeń niepożądanych ogółem, co wynika z obserwacyjnego charakteru badań, w których często opisywane są wyłącznie ciężkie lub najciekawsze przypadki medyczne. Niemniej w badaniu Hentgen 2020 częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych inhibitorami IL-1 określono na 17,1 na 100 pacjento-lat. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KAN i ANA w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych ( $p = 0,55$ ). W analizowanych badaniach ciężkie zdarzenia niepożądane, zarówno w grupie leczonej KAN, jak i ANA, raportowane były u pojedynczych pacjentów. Łącznie u pacjentów leczonych KAN wystąpiły 2 przypadki SAE na 159 pacjentów, zaś u pacjentów leczonych ANA 9 na 367 pacjentów. Dodatkowo w badaniu Akar 2016 podano informację na temat 3 ciężkich zdarzeń raportowanych u pacjentów leczonych ANA oraz 1 zdarzenia u chorych na terapii KAN, jednak nie podano informacji na temat liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami. Zdarzenia niepożądane były przyczyną zaprzestania terapii u 4 spośród 175 (2%) pacjentów leczonych KAN, oraz u 41 ze 384 (11%) leczonych ANA. W żadnym z badań nie stwierdzono rozwoju choroby nowotworowej. U żadnego z pacjentów leczonych KAN nie stwierdzono zgonu. Z kolei w przypadku pacjentów leczonych ANA zgon wystąpił u 3 chorych. W badaniu Ugurlu 2020, obejmującym pacjentów z zaawansowanym crFMF powikłanym amyloidozą, zgon wystąpił u 2 chorych leczonych ANA – przyczyną zgonu u jednego z nich był chłoniak Hodgkina, zaś u drugiego niewydolność serca związana z amyloidozą serca (w obu przypadkach patologie te były zdiagnozowane jeszcze przed rozpoczęciem terapii ANA). W badaniu Sahin 2020 zgon stwierdzono

u jednego chorego, jego przyczyną była posocznica – pacjent, oprócz ANA, był leczony steroidami i lekami immunosupresyjnymi.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, zarówno wśród pacjentów leczonych KAN, jak i ANA, należały infekcje. Dodatkowo u chorych stosujących terapię ANA często występowały reakcje w miejscu podania. W zależności od badania reakcje te raportowano u 12–44% pacjentów leczonych ANA. Dla porównania, u chorych leczonych KAN, reakcje te nie występowały lub występowały wyłącznie u pojedynczych pacjentów (Tabela 105).

**Tabela 105.**  
**Wyniki bezpieczeństwa w badaniach RWD oceniających KAN i ANA**

Badanie	Zespół	KAN		ANA	
		OI [mies.]	n/N (%)	OI [mies.]	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>					
<b>Akar 2016 [62]</b>	FMF	19,6 <sup>a</sup>	2/bd (bd) <sup>c</sup>	19,6 <sup>a</sup>	22/bd (bd) <sup>c</sup>
<b>Deshayes 2018 [61]</b>	MKD	18 [4–60]	bd	16 [3–47]	6/10 (60)
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	crFMF	1 dawka-30 mies.	1/9 (11)	4–60	3/11 (27)
<b>Hentgen 2020 [53]</b>	CAPS/ TRAPS/ FMF/MKD	202,9 pt-lat	35 <sup>b</sup> /36 (bd)	54 pt-lata	11 <sup>b</sup> /24 (bd)
<b>Kurt 2020 [68]</b>	crFMF	bd	1/22 (5) <sup>d</sup>	29,7 [8–60] <sup>e</sup>	3/11 (27)
<b>Ozcakar 2016 [69]</b>	crFMF	18,7 mies.	0/3 (0)	13,5 mies.	0/4 (0)
<b>Atas 2021 [73]</b>	FMF	28 [6–57] <sup>e</sup>	7/27 (30)	30 [1–108] <sup>e</sup>	41/101 (41) <sup>m</sup>
<b>SAE ogółem</b>					
<b>Akar 2016 [62]</b>	FMF	19,6 <sup>a</sup>	1 <sup>b</sup> /bd (bd) <sup>c</sup>	19,6 <sup>a</sup>	3 <sup>b</sup> /bd (bd) <sup>c</sup>
<b>Cetin 2014 [63]</b>	crFMF	18 [4–25] <sup>e</sup>	0/8 (0)	14 [4–36] <sup>e</sup>	1/12 (8)
<b>Kucuksahin 2017 [66]</b>	crFMF	3–6	0/2 (0)	3–36	0/24 (0)
<b>Kuemmerle-Deschner 2013 [57]</b>	MWS	50 [23–110] <sup>e</sup>	1/14 (7)	52 [23–115] <sup>e</sup>	0/12 (0)
<b>Vitale 2016 [55]</b>	CAPS	bd	0/22 (0)	bd	1/18 (6)
	TRAPS	bd	0/14 (0)	bd	0/21 (0)
	FMF	bd	0/6 (0)	bd	1/32 (3)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	CAPS	bd	bd	35 [bd] <sup>e</sup>	0/21 (0)
	TRAPS	6	0/1 (0)	7 [bd] <sup>e</sup>	0/3 (0)
	MKD	26	0/6 (0)	9 [bd] <sup>e</sup>	1/10 (10)
	FMF	28	0/4 (0)	13 [bd] <sup>e</sup>	1/13 (8)
<b>Sag 2020 [72]</b>	crFMF	bd	0/28 (0)	bd	0/34 (0)
<b>Eroglu 2015 [64]</b>	crFMF	1 dawka-30 mies.	1/9 (11)	4–60	0/11 (0)
<b>Kohler 2018 [65]</b>	crFMF	bd	0/2 (0)	bd	0/29 (0)
<b>Atas 2021 [73]</b>	FMF	28 [6-57] <sup>e</sup>	0/27 (0)	30 [1-108] <sup>e</sup>	4 <sup>b</sup> /101 (bd) <sup>n</sup>
<b>Vitale 2021 [59]</b>	TRAPS	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	0/16 (0)	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	0/26 (0)

Badanie	Zespół	KAN		ANA	
		OI [mies.]	n/N (%)	OI [mies.]	n/N (%)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>					
<b>Deshayes 2018 [61]</b>	MKD	18 [4–60]	1/7 (14)	16 [3–47]	1/10 (10)
<b>Hentgen 2020 [53]</b>	CAPS	bd	2/18 (11) <sup>f</sup>	bd	0/4 (0)
	TRAPS	bd	0/4 (0) <sup>f</sup>	bd	0/8 (0)
	FMF	bd	1/8 (13) <sup>f</sup>	bd	2/9 (22)
	MKD	bd	0/6 (0) <sup>f</sup>	bd	0/3 (0)
<b>Kurt 2020 [68]</b>	crFMF	bd	0/22 (0)	29,7 [8–60] <sup>e</sup>	3/11 (27)
<b>Ugurlu 2020 [71]</b>	crFMF, amyloidoza	23,84 (9,92)	0/19 (0)	25,92 (11,31)	4/36 (11) <sup>g</sup>
<b>Kucuksahin 2017 [66]</b>	crFMF	3–6	0/2 (0)	3–36	1/24 (4)
<b>Sahin 2020 [70]</b>	crFMF	8 [3–25] <sup>e</sup>	0/24 (0)	6 [3–30] <sup>e</sup>	1/41 (2)
<b>Rossi-Semerano 2015 [54]</b>	CAPS	-	bd	35 <sup>e</sup>	1/21 (5)
	FMF	-	bd	13 <sup>e</sup>	3/13 (23)
	MKD	-	bd	9 <sup>e</sup>	2/10 (20)
	TRAPS	-	bd	7 <sup>e</sup>	0/3 (0)
<b>Kehribar 2021 [67]</b>	crFMF	bd	0/18 (0)	bd	2/48 (4)
<b>Gaggiano 2021 [58]</b>	TRAPS	17 [1–120] <sup>e</sup>	0/4 (0)	17 [1–120] <sup>e</sup>	1/16 (6) <sup>j</sup>
<b>Atas 2021 [73]</b>	FMF	28 [6–57] <sup>e</sup>	0/27 (0)	30 [1–108] <sup>e</sup>	20/101 (20) <sup>o</sup>
<b>Vitale 2021 [59]</b>	TRAPS	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	0/16 (0)	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	0/26 (0)
<b>AE związane z leczeniem</b>					
<b>Ozcakar 2016 [69]</b>	crFMF	18,7 mies.	0/3 (0)	13,5 mies.	0/4 (0)
<b>Nowotwory</b>					
<b>Cetin 2014 [63]</b>	crFMF	18 [4–25] <sup>e</sup>	0/8 (0)	14 [4–36] <sup>e</sup>	0/12 (0)
<b>Sag 2020 [72]</b>	crFMF	bd	0/28 (0)	bd	0/34 (0)
<b>Kucuksahin 2017 [66]</b>	crFMF	3–6	0/2 (0)	3–36	0/24 (0)
<b>Kehribar 2021 [67]</b>	crFMF	bd	0/18 (0)	bd	0/48 (0)
<b>Zgon</b>					
<b>Ugurlu 2020 [71]</b>	rFMF, amyloidoza	23,84 (9,92)	0/19 (0)	25,92 (11,31)	2/36 (6)
<b>Sahin 2020 [70]</b>	crFMF	8 [3–25] <sup>e</sup>	0/24 (0)	6 [3–30] <sup>e</sup>	1/41 (2)
<b>Vitale 2016 [55]</b>	CAPS		0/22 (0)		0/18 (0)
	TRAPS	bd	0/14 (0)	bd	0/21 (0)
	FMF		0/6 (0)		0/32 (0)
<b>Reakcje w miejscu podania</b>					
<b>Akar 2016 [62]</b>	FMF	19,6 <sup>a</sup>	1 <sup>b</sup> /bd (bd) <sup>c</sup>	19,6 <sup>a</sup>	16 <sup>b</sup> /bd (bd) <sup>c</sup>
<b>Deshayes 2018 [61]</b>	MKD	18 [4–60]	1/7 (14)	16 [3–47]	4/10 (40) <sup>n</sup>
<b>Eroglu 2015[64]</b>	crFMF	1 dawka-30	0/9 (0)	4–60	2/11 (18)

Badanie	Zespół	KAN		ANA	
		OI [mies.]	n/N (%)	OI [mies.]	n/N (%)
Galeotti 2012 [60]	MKD	14 <sup>e</sup> [10–21]	1/6 (17)	11 <sup>e</sup> [2–72]	4/9 (44)
Kohler 2018 [65]	crFMF	bd	0/2 (0)	bd	7/29 (25)
Kuemmerle-Deschner 2013 [57]	MWS	50 [23-110] <sup>e</sup>	0/14 (0)	52 [23–115]	5/12 (42)
Sag 2020 [72]	crFMF	bd	0/28 (0)	bd	11/34 (32) <sup>j</sup>
Gaggiano 2021 [58]	TRAPS	17 [1-120] <sup>e</sup>	0/4 (0)	17 [1-120] <sup>e</sup>	2/16 (13)
Vitale 2021 [59]	TRAPS	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	0/16 (0)	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	3/26 (12)
Atas 2021 [73]	FMF	28 [6-57] <sup>e</sup>	0/27 (0)	30 [1-108] <sup>e</sup>	22/101 (22)
<b>Infekcje</b>					
Deshayes 2018 [61]	MKD	18 [4–60]	1/7(14)	16 [3-47]	2/10 (20)
Galeotti 2012 [60]	MKD	14 <sup>e</sup> [10–21]	3/6 (50)	11 <sup>e</sup> [2–72]	1/9 (11)
Hentgen 2020 [53]	CAPS/ TRAPS/ FMF/MKD	202,9 pt-lat	26 <sup>b</sup> /36 (bd)	54 pt-lata	7 <sup>b</sup> /24 (bd)
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>					
Kuemmerle-Deschner 2013 [57]	MWS	50 [23-110] <sup>e</sup>	4/14 (29)	52. [23–115] <sup>e</sup>	4/12 (33)
<b>Zapalenie płuc</b>					
Eroglu 2015 [64]	crFMF	1 dawka-30 mies.	1/9 (33)	4–60	0/11 (0)
Cetin 2014 [63]	crFMF	18 [4–25] <sup>e</sup>	0/8 (0)	14 [4–36] <sup>e</sup>	1/12 (8) <sup>j</sup>
Deshayes 2018 [61]	MKD	18 [4–60]	1/7(14)	16 [3-47]	1/10 (10)
Galeotti 2012 [60]	MKD	14 <sup>e</sup> [10–21]	0/6 (0)	11 <sup>e</sup> [2–72]	1/9 (11)
<b>Zapalenie oskrzeli</b>					
Deshayes 2018 [61]	MKD	18 [4–60]	0/7(0)	16 [3-47]	1/10 (10)
<b>Zapalenie gardła</b>					
Galeotti 2012 [60]	MKD	14 <sup>e</sup> [10–21]	1/6 (17)	11 <sup>e</sup> [2–72]	0/9 (0)
<b>Zapalenie wątroby</b>					
Galeotti 2012 [60]	MKD	14 <sup>e</sup> [10–21]	2/6 (33)	11 <sup>e</sup> [2–72]	0/9 (0)
<b>Nawracające zapalenie pęcherza</b>					
Gaggiano 2021 [58]	TRAPS	17 [1-120] <sup>e</sup>	1/4 (25)	17 [1-120] <sup>e</sup>	0/16 (0)
Vitale 2021 [59]	TRAPS	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	1/16 (6)	27,5 [48,5] <sup>p</sup>	0/26 (0)
<b>Ból głowy</b>					
Kurt 2020 [68]	crFMF	bd	0/22 (0)	29,7 [8–60] <sup>e</sup>	2/11 (18)
Kuemmerle-Deschner 2013 [57]	MWS	50 [23–110] <sup>e</sup>	2/14 (14)	52 [23–115] <sup>e</sup>	0/12 (0)
<b>Leukopenia</b>					
Sag 2020 [72]	crFMF	bd	0/28 (0)	bd	2/34 (6)
<b>Neutropenia</b>					
Sahin 2020 [70]	crFMF	8 [3-25] <sup>e</sup>	0/24 (0)	6 [3-30] <sup>e</sup>	1/41 (2) <sup>k</sup>

Badanie	Zespół	KAN		ANA	
		OI [mies.]	n/N (%)	OI [mies.]	n/N (%)
Atas 2021 [73]	FMF	28 [6-57] <sup>e</sup>	0/27 (0)	30 [1-108] <sup>e</sup>	4/101 (4)
<b>Reakcje nadwrażliwości (alergiczne)</b>					
Sahin 2020 [70]	crFMF	8 [3-25] <sup>e</sup>	0/24 (0)	6 [3-30] <sup>e</sup>	8/41 (20)
<b>Ciężkie reakcje nadwrażliwości (alergiczne)</b>					
Cetin 2014 [63]	crFMF	18 [4-25] <sup>e</sup>	0/8 (0)	14 [4-36] <sup>e</sup>	0/12 (0)
<b>Reakcje anafilaktyczne</b>					
Atas 2021 [73]	FMF	28 [6-57] <sup>e</sup>	0/27 (0)	30 [1-108] <sup>e</sup>	2/101 (2)
<b>Rozwój stwardnienia rozsianego</b>					
Sahin 2020 [70]	crFMF	8 [3-25] <sup>e</sup>	0/24 (0)	6 [3-30] <sup>e</sup>	1/41 (2)
<b>Wysypka</b>					
Kurt 2020 [68]	crFMF	bd	0/22 (0)	29,7 [8-60] <sup>e</sup>	1/11 (9)
Atas 2021 [73]	FMF	28 [6-57] <sup>e</sup>	0/27 (0)	30 [1-108] <sup>e</sup>	12/101 (12)

a) Brak danych odnośnie okresu leczenia z podziałem na rodzaj terapii; b) Liczba zdarzeń; c) W badaniu podano wyłącznie informację na temat łącznej liczby pacjentów leczonych KAN lub ANA, dla których dostępne były dane o bezpieczeństwie N = 143; d) W tabeli 1 w publikacji Kurt 2020 nie uwzględniono tego zdarzenia jako AE, ale w opisie przypadku w tekście jest informacja że u 1 pt. wystąpił białkomocz, stąd dane te uwzględniono w analizie; e) Mediana [zakres]; f) Dane w odniesieniu do pacjentów leczonych zarówno w pierwszej linii, jak i kolejnych; g) Wszystkie zdarzenia dotyczyły reakcji w miejscu podania; h) 3 reakcje zostały określone jako poważne (*severe*); i) Wszystkie reakcje prowadziły do zmiany terapii na KAN; j) Określone jako ciężkie zapalenie płuc; k) Określone jako poważna (*severe*); l) Ucisk w klatce piersiowej prowadzący do zaprzestania leczenia; m) U 11 pacjentów wystąpiły dwa różne AE, a u 30 pacjentów tylko AE jednego rodzaju; n) Dwie reakcje anafilaktyczne, które wymagały hospitalizacji pacjenta, jedna ciężka neutropenia (<500/ $\mu$ l) oraz jedna rozproszona wysypka skórna wymagająca hospitalizacji; o) U 15 pacjentów, którzy przegrali leczenie wystąpiły reakcje skórne w miejscu wkłucia, u 2 - reakcja anafilaktyczna, u 1 - ostra wysypka skórna, u 1 - podniesione parametry wątrobowe oraz u 1 pacjenta ciężka neutropenia; p) Mediana [IQR]; r) Podano średni czas leczenia / medianę (SD) dla ANA i KAN.

### 5.3.2. Ocena bezpieczeństwa KAN

Głównym źródłem informacji na temat bezpieczeństwa KAN w rzeczywistej praktyce klinicznej jest rejestr  $\beta$ -CONFIDENT. Rejestr ten obejmował 243 pacjentów z zespołem CAPS (FACS, MWS i NOMID) z czasem ekspozycji na KAN w ramach rejestru wynoszącym średnio 3,6 (1,6) roku<sup>2</sup>. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 77% pacjentów, u 28% chorych zdarzenia te były określone jako ciężkie. Do najczęstszych SAE należały infekcje, które stwierdzono u 13% pacjentów. Nowotwory (w tym łagodne zmiany) obserwowano u 5% pacjentów, u 3 (1%) pacjentów raportowano reakcje nadwrażliwości. Łącznie u 45% chorych stwierdzono wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia określonego jako podejrzanego za związane z leczeniem. U 1 pacjenta z MWS uwzględnionego w rejestrze wystąpił zgon. U pacjenta tego zdiagnozowano końcowe stadium raka odbytu z przerzutami do płuc, zgon ten został uznany za niezwiązany z leczeniem KAN (Tabela 106).

W pozostałych badaniach zdarzenia niepożądane ogółem raportowano rzadziej, w większości badań u 0–39% pacjentów (w tym brak SAE) – tylko w jednym badaniu u 60% i 86% pacjentów. Niemniej badania te obejmowały mniejszą grupę chorych leczoną przez krótszy czas w stosunku do populacji uwzględnionej w rejestrze  $\beta$ -CONFIDENT. Poza zgonem stwierdzonym u pacjenta z rejestru  $\beta$ -

<sup>2</sup> Część pacjentów było wcześniej leczonych KAN w ramach badań klinicznych.

CONFIDENT, opisano kolejny zgon u pacjenta z badania Yazilitas 2018. Zdarzenie to nastąpiło po roku od zaprzestania leczenia KAN, jego przyczyną była posocznica związana z mieszaną infekcją bakteryjno-grzybiczą otrzewnej (Tabela 106).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały infekcje (poza oportunistycznymi), które występowały u 2–50% pacjentów. Jedynie w badaniach Kisla-Ekinci 2019 i Karabulut 2021 nie zaraportowano żadnego zdarzenia infekcyjnego. Reakcje w miejscu podania występowały bardzo rzadko i raportowano je jedynie u 3 (1%) pacjentów z rejestru  $\beta$ -CONFIDENT oraz u 2 (3%) w badaniu Yücel 2021. Zdarzenia niepożądane bardzo rzadko stanowiły przyczynę trwałego przerwania leczenia (Tabela 106; Tabela 107).

**Tabela 106.**  
Wyniki bezpieczeństwa w badaniach RWD oceniających KAN

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>					
Kuemmerle-Deschner 2016 [80]	CAPS	25 [2–76] <sup>a</sup>	150–600 mg q8w / 300 mg q4w 2–8 mg/kg q8w	28 [0,9–65] <sup>a</sup>	Liczba zdarzeń: 73/68 (bd)
Babaoglu 2020 [84]	FMF	32 [24–58] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w (17 pt.) q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)	7 [1–44] <sup>a</sup>	9/23 (39)
Kisla-Ekinci 2019 [86]	FMF	11,2 [4–19] <sup>b</sup>	2,5–4 mg/kg q8w (12 pt.) / q4w (2 pt.)	bd 11 [2–60] dawek <sup>a</sup>	0/14 (0)
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2 mg/kg q8w	16 [2–33] <sup>a</sup>	7/20 (35)
Yazilitas 2018 [83]	FMF	14 [6–17] <sup>b</sup>	2 mg/kg q4w (max 150 mg)	21 [5–49] <sup>a</sup>	2/11 (18)
Rejestr $\beta$ -CONFIDENT [77–79]	FCAS	36,5 (21) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	26/42 (62)
	MWS	32,1 (19) <sup>b</sup>			134/169 (79)
	NOMID	19,1 (14) <sup>b</sup>			27/32 (84)
	CAPS łącznie	31,2 (20) <sup>b</sup>			187/243 (77)
Yücel 2021 [90]	crFMF	5,6 [4–19] <sup>b</sup>	2–4 mg/kg q4w (pacjenci <40 kg) 150 mg q4w (pacjenci $\geq$ 40 kg) <sup>i</sup>	31,4 [6–52] <sup>b</sup>	3/65 (5)
Karabulut 2021 [92]	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	$\geq$ 40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	9/15 (60)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> $\leq$ 40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	6/7 (86)
<b>SAE ogółem</b>					
Kuemmerle-Deschner 2016 [80]	CAPS	25 [2–76] <sup>a</sup>	150–600 mg q8w / 300 mg q4w 2–8 mg/kg q8w	28 [0,9–65] <sup>a</sup>	Liczba zdarzeń 2/68 (bd)
Babaoglu 2020 [84]	FMF	32 [24–58] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w (17 pt.) q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)	7 [1–44] <sup>a</sup>	0/23 (0,0)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
Çakan 2020 [82]	crFMF	bd	3–6 mg/kg q3-4w	23 [6–54] <sup>a</sup>	0/19 (0)
	HIDS/MKD	bd	dawka początkowa: 2 mg/kg q4w/q8w	9 [9–12] <sup>a</sup>	0/3 (0)
	CAPS	bd		15 [11–17] <sup>a</sup>	0/3 (0)
Russo 2014 [75]	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12–31] <sup>a</sup>	0/10 (0)
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	FCAS	36,5 (21) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/42 (7)
	MWS	32,1 (19) <sup>b</sup>			56/169 (33)
	NOMID	19,1 (14) <sup>b</sup>			9/32 (28)
	CAPS łącznie	31,2 (20) <sup>b</sup>			68/243 (28)
Yücel 2021 [90]	crFMF	5,6 [4–19] <sup>b</sup>	2–4 mg/kg q4w (pacjenci <40 kg) 150 mg q4w (pacjenci ≥40 kg) <sup>i</sup>	31,4 [6–52] <sup>b</sup>	0/65 (0)
Sözeri 2021 [91]	crFMF	132 [26–199] <sup>a</sup> mies.	<i>baseline:</i> 2 mg/kg q4w (82,4%) 4 mg/kg q8w (17,6%) <i>w 24 mies.:</i> 2–4 mg/kg q4w (34,2%) 2–4 mg/kg q6w (21,9%) 2–4 mg/kg q8w (33,3%) Brak leczenia (10,5%)	2736 pacjento-miesiący	0/114 (0)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	0/15 (0)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	0/7 (0)
<b>AE związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	109/243 (45)
Berdeli 2019 [87]	crFMF	13,8 (4) <sup>b</sup>	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	0/22 (0)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	4/15 (27)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	3/7 (43)
<b>AE prowadzące do permanentnego przerwania terapii</b>					
Babaoglu 2020 [84]	FMF	32 [24–58] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w (17 pt.) q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)	7 [1–44] <sup>a</sup>	0/23 (0) <sup>c</sup>
ENVOL [76]	CAPS (FCAS, CINCA, MWS)	27 [2–64] <sup>a</sup>	KAN q8w ≥40 kg: 94 ± 34 <sup>b</sup> mg (FCAS) 188 ± 101 <sup>b</sup> mg (MWS) 297 ± 195 <sup>b</sup> mg (CINCA) <40 kg: 6 ± 10 <sup>b</sup> mg/kg (dostosowanie wysokości lub odstępów między dawkami u 54% pacjentów)	58,5 [0–84] <sup>a</sup>	1/68 (1)
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	FCAS	36,5 (21) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4 mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	0/42 (0)
	MWS	32,1 (19) <sup>b</sup>			2/169 (1)
	NOMID	19,1 (14) <sup>b</sup>			1/32 (3)
	Atypowy	32,1 (25) <sup>b</sup>			1/18 (6)



Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
	CAPS				
	CAPS łącznie	31,2 (20) <sup>b</sup>			3/243 (1)
Yildirim 2021 [89]	FMF z amyloidozą	35,8 (10,2) <sup>b</sup>	150 mg/dzień q4w	17,1 (10,7) <sup>b</sup>	0/18 (0)
Laskari 2017 [88]	crFMF	38,5 [13–70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13–53] <sup>a</sup>	0/14 (0)
Çakan 2020 [82]	crFMF, HIDS/MKD, CAPS	bd	dawka początkowa: 2 mg/kg q4w/q8w crFMF: 3–6 mg/kg q3-4w	21,8 [6–54] <sup>a</sup>	0/25 (0)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	1/15 (7)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	bd
<b>AE prowadzące do czasowego przerwania terapii</b>					
ENVOL [76]	CAPS (FCAS, CINCA, MWS)	27 [2–64] <sup>a</sup>	KAN q8w ≥40 kg: 94 ± 34 <sup>b</sup> mg (FCAS) 188 ± 101 <sup>b</sup> mg (MWS) 297 ± 195 <sup>b</sup> mg (CINCA) <40 kg: 6 ± 10 <sup>b</sup> mg/kg (dostosowanie wysokości lub odstępów między dawkami u 54% pacjentów)	58,5 [0–84] <sup>a</sup>	5/68 (7)
<b>Zgon</b>					
Yildirim 2021 [89]	FMF z amyloidozą	35,8 (10,2) <sup>b</sup>	150 mg/dzień q4w	17,1 (10,7) <sup>b</sup>	0/18 (0)
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/243 (<1) <sup>d</sup>
Yazilitas 2018 [83]	FMF	14 [6–17] <sup>a</sup>	2 mg/kg q4w (max 150 mg)	21 [5–49] <sup>a</sup>	1/11 (9)
Berdeli 2019 [87]	crFMF	13,8 (4) <sup>b</sup>	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	0/22 (0)
Gulez 2020 [85]	FMF	16,5 [8–19] <sup>a</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12–58] <sup>a</sup>	0/15 (0)
Karabulut 2021 [92]	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	0/15 (0)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	0/7 (0)
<b>Infekcje ogółem</b>					
Kuemmerle-Deschner 2016 [80]	CAPS	25 [2–76] <sup>a</sup>	150–600 mg q8w / 300 mg q4w 2–8 mg/kg q8w	28 [0,9–65] <sup>a</sup>	Liczba zdarzeń: 45/68 (bd)
Russo 2014 [75]	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12–31] <sup>a</sup>	3/10 (30)
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2 mg/kg q8w	16 (2–33) <sup>a</sup>	7/20 (35)
Babaoglu 2020 [84]	FMF	32 [24–58] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w (17 pt.)	7 [1–44] <sup>a</sup>	5/23 (22)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)					
Yazilitas 2018 [83]	FMF	14 [6–17] <sup>a</sup>	2 mg/kg q4w (max 150 mg)	21 [5–49] <sup>a</sup>	2/11 (18)
Kisla-Ekinci 2019 [86]	FMF	11,2 [4–19] <sup>b</sup>	2,5–4 mg/kg q8w (12 pt.) / q4w (2 pt.)	bd 11 [2–60] dawek <sup>a</sup>	0/14 (0)
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	FCAS	36,5 (21) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	21/42 (50)
	MWS	32,1 (19) <sup>b</sup>			84/169 (50)
	NOMID	19,1 (14) <sup>b</sup>			16/32 (50)
	CAPS łącznie	31,2 (20) <sup>b</sup>			121/243 (50)
Yücel 2021 [90]	crFMF	5,6 [4–19] <sup>b</sup>	2–4 mg/kg q4w (pacjenci <40kg) 150 mg q4w (pacjenci ≥40kg) <sup>i</sup>	31,4 [6–52] <sup>b</sup>	1/65 (2)
Sözeri 2021 [91]	crFMF	132 [26–199] <sup>a</sup> mies.	<i>baseline:</i> 2 mg/kg q4w (82,4%) 4 mg/kg q8w (17,6%) <i>w 24 mies.:</i> 2–4 mg/kg q4w (34,2%) 2–4 mg/kg q6w (21,9%) 2–4 mg/kg q8w (33,3%) Brak leczenia (10,5%)	24	4/114 (4)
Karabulut 2021 [92]	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
<b>Ciężkie infekcje ogółem</b>					
Russo 2014 [75]	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12–31] <sup>a</sup>	0/10 (0)
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	FCAS	36,5 (21) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/42 (2)
	MWS	32,1 (19) <sup>b</sup>			26/169 (15)
	NOMID	19,1 (14) <sup>b</sup>			5/32 (16)
	CAPS łącznie	31,2 (20) <sup>b</sup>			32/243 (13)
Kuemmerle-Deschner 2016 [80]	CAPS	25 [2–76] <sup>a</sup>	150–600 mg q8w / 300 mg q4w 2–8 mg/kg q8w	28 [0,9–65] <sup>a</sup>	1/68 (1)
<b>Infekcje wymagające hospitalizacji</b>					
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2 mg/kg q8w	16 [2–33] <sup>a</sup>	1/20 (5)
Laskari 2017 [88]	crFMF	38,5 [13–70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13–53] <sup>a</sup>	1/14 (7)
Russo 2014 [75]	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12–31] <sup>a</sup>	0/10 (0)
Gulez 2020 [85]	FMF	16,5 [8–19] <sup>a</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12–58] <sup>a</sup>	1/15 (7)
Caorsi 2013 [56]	CAPS (MWAS, NOMID)	14,6 [8,7–38] <sup>p</sup>	60–300 mg/kg q4w–q10w	12	1/13 (8)
Sözeri 2021 [91]	crFMF	132 [26–199] <sup>a</sup> mies.	<i>baseline:</i> 2 mg/kg q4w (82,4%) 4 mg/kg q8w (17,6%) <i>w 24 mies.:</i>	24	0/114 (0)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
			2–4 mg/kg q4w (34,2%) 2–4 mg/kg q6w (21,9%) 2–4 mg/kg q8w (33,3%) Brak leczenia (10,5%)		
<b>Infekcje oportunistyczne</b>					
<b>Berdeli 2019 [87]</b>	crFMF	13,8 (4) <sup>b</sup>	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	0/22 (0)
<b>Gulez 2020 [85]</b>	FMF	16,5 [8–19] <sup>a</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12–58] <sup>a</sup>	0/15 (0)
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77–79]</b>	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	7/243 (3)
<b>Infekcje określone jako związane z leczeniem</b>					
<b>Hosono 2022 [6]</b>	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	1/15 (7)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	bd
<b>Gruźlica</b>					
<b>Berdeli 2019 [87]</b>	crFMF	13,8 (4) <sup>b</sup>	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	0/22 (0)
<b>Karabulut 2021 [92]</b>	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
<b>Zapalenie płuc</b>					
<b>Russo 2014 [75]</b>	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12–31] <sup>a</sup>	1/10 (10)
<b>Yazilitas 2018 [83]</b>	FMF	14 [6–17] <sup>a</sup>	2 mg/kg q4w (max 150 mg)	21 [5–49] <sup>a</sup>	1/11 (9)
<b>Gulez 2020 [85]</b>	FMF	16,5 [8–19] <sup>a</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12–58] <sup>a</sup>	1/15 (7)
<b>Sözeri 2021 [91]</b>	crFMF	132 [26–199] <sup>a</sup> mies.	<i>baseline:</i> 2 mg/kg q4w (82,4%) 4 mg/kg q8w (17,6%) <i>w 24 mies.:</i> 2–4 mg/kg q4w (34,2%) 2–4 mg/kg q6w (21,9%) 2–4 mg/kg q8w (33,3%) Brak leczenia (10,5%)	24	1/114 (1)
<b>Zapalenie płuc – podejrzane za związane z leczeniem</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77–79]</b>	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
<b>Zapalenie oskrzeli – podejrzane za związane z leczeniem</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77–79]</b>	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	5/243 (2)
<b>Nieżyt nosa – podejrzane za związane z leczeniem</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77–79]</b>	CAPS (FCAS,	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
79]	MWS, NOMID)				
<b>Cellulitis</b>					
Caorsi 2013 [56]	CAPS (MWAS, NOMID)	14,6 [8,7–38] <sup>p</sup>	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	1/13 (8)
<b>Cellulitis – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
<b>Infekcja ucha – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	1/15 (7)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	bd
<b>Zapalenie krtani – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>					
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2mg/kg q8w	16 [2–33] <sup>a</sup>	1/20 (5)
Babaoglu 2020 [84]	crFMF	32 [24–58] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w (17 pt.) q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)	7 [1–44] <sup>a</sup>	5/23 (22)
Çakan 2020 [82]	crFMF, HIDS/MKD, CAPS	bd	dawka początkowa: 2 mg/kg q4w/q8w crFMF: 3–6 mg/kg q3-4w	21,8 [6–54] <sup>a</sup>	5/29 (17) <sup>e</sup>
Laskari 2017 [88]	crFMF	38,5 [13–70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13–53] <sup>a</sup>	0/14 (0)
Sözeri 2021 [91]	crFMF	132 [26-199] <sup>a</sup> mies.	<i>baseline:</i> 2 mg/kg q4w (82,4%) 4 mg/kg q8w (17,6%)	24	3/114 (3)
			<i>w 24 mies.:</i> 2–4 mg/kg q4w (34,2%) 2–4 mg/kg q6w (21,9%) 2–4 mg/kg q8w (33,3%) Brak leczenia (10,5%)		
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	2/15 (13)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	bd
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q8w <40 kg: 2–4 mg/kg q8w	11 [4–24] <sup>a</sup>	1/15 (7)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup>	11 [6–24] <sup>a</sup>	2/7 (29)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w					
<b>Bakteryjne zapalenie tchawicy</b>					
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2mg/kg q8w	16 [2–33] <sup>a</sup>	1/20 (5)
<b>Zapalenie gardła</b>					
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	2/15 (13)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	4/7 (57) <sup>i</sup>
<b>Zapalenie gardła – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	bd
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg m.c.: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg m.c.: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	2/7 (29) <sup>i</sup>
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	10 zdarzeń / 100 pt-lat
<b>Zapalenie nosogardzieli – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	13/243 (5)
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych</b>					
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2mg/kg q8w	16 [2–33] <sup>a</sup>	3/20 (15)
Laskari 2017 [88]	crFMF	38,5 [13–70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13–53] <sup>a</sup>	0/14 (0)
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	11/243 (5)
<b>Infekcja dolnych dróg moczowych</b>					
Gulez 2020 [85]	FMF	16,5 [8–19] <sup>a</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12–58] <sup>a</sup>	2/15 (13)
Laskari 2017 [88]	crFMF	38,5 [13–70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13–53] <sup>a</sup>	1/14 (7)
<b>Infekcja dróg moczowych – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	8/243 (3)
<b>Zapalenie otrzewnej z posocznica</b>					
Yazilitas 2018 [83]	FMF	14 [6–17] <sup>a</sup>	2 mg/kg q4w (max 150 mg)	21 [5–49] <sup>a</sup>	1/11 (9)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
<b>Ropień zęba</b>					
Gulez 2020 [85]	FMF	16,5 [8–19] <sup>a</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12–58] <sup>a</sup>	2/15 (13)
<b>Liszaj</b>					
Çakan 2020 [82]	crFMF, HIDS/MKD, CAPS	bd	dawka początkowa: 2 mg/kg q4w/q8w crFMF: 3 – 6 mg/kg q3-4w	21,8 [6–54] <sup>a</sup>	1/29 (3) <sup>e</sup>
<b>Zakażenie wirusem ospy wietrznej</b>					
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4-14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2mg/kg q8w	16 [2–33] <sup>a</sup>	1/20 (5)
Russo 2014 [75]	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12–31] <sup>a</sup>	2/10 (20)
<b>Zapalenie żołądkowo-jelitowe</b>					
Laskari 2017 [88]	crFMF	38,5 [13–70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13–53] <sup>a</sup>	1/14 (7)
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2mg/kg q8w	16 [2–33] <sup>a</sup>	1/20 (5)
Russo 2014 [75]	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12-31] <sup>a</sup>	1/10 (10)
Rejestr β- CONFIDENT [77– 79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	17/243 (7)
<b>Zapalenie żołądkowo-jelitowe – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β- CONFIDENT [77– 79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
<b>Zakażenie wirusem Herpes zoster – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β- CONFIDENT [77– 79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	2/243 (1)
<b>Jęczmień (hordeolum) – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β- CONFIDENT [77– 79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/243 (<1)
<b>Grypa</b>					
Rejestr β- CONFIDENT [77– 79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	12/243 (5)
<b>Grypa – podejrzana za związana z leczeniem</b>					
Rejestr β- CONFIDENT [77– 79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	6/243 (2)
<b>Zapalenie migdałków</b>					
Rejestr β- CONFIDENT [77–	CAPS (FCAS,	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	12/243 (5)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
79]	MWS, NOMID)				
<b>Zapalenie migdałków – podejrzone za związane z leczeniem</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	7/243 (3)
<b>Zapalenie węzłów chłonnych szyjnych</b>					
Yücel 2021 [90]	crFMF	5,6 [4–19] <sup>b</sup>	2–4 mg/kg q4w (pacjenci <40kg) 150 mg q4w (pacjenci ≥40kg) <sup>i</sup>	31,4 [6–52] <sup>b</sup>	1/65 (2)
<b>Reakcje w miejscu podania</b>					
Kuemmerle-Deschner 2016 [80]	CAPS	25 [2–76] <sup>a</sup>	150–600 mg q8w / 300 mg q4w 2–8 mg/kg q8w	28 [0,9-65] <sup>a</sup>	bd <sup>f</sup>
Babaoglu 2020 [84]	FMF	32 [24–58] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w (17 pt.) q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)	7 [1-44] <sup>a</sup>	0/23 (0)
Gulez 2020 [85]	FMF	16,5 [8–19] <sup>b</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12-58] <sup>b</sup>	0/15 (0)
Kisla-Ekinci 2019 [86]	FMF	11,2 [4–19] <sup>b</sup>	2,5–4 mg/kg q8w (12 pt.) / q4w (2 pt.)	bd 11 [2–60] dawek <sup>a</sup>	0/14 (0)
Russo 2014 [75]	CAPS	6 [4–14] <sup>a</sup>	2–8,7 mg/kg q8w	21 [12-31] <sup>a</sup>	0/10 (0)
Elmi 2019 [81]	CAPS	9 [4–14] <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 2 mg/kg q8w	16 [2-33] <sup>a</sup>	0/20 (0)
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS/MWS /NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
Çakan 2020 [82]	crFMF, HIDS/MKD, CAPS	bd	dawka początkowa: 2 mg/kg q4w/q8w crFMF: 3 – 6 mg/kg q3-4w	21,8 [6-54] <sup>a</sup>	0/29 (0)
Laskari 2017 [88]	crFMF	38,5 [13–70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13-53] <sup>a</sup>	0/14 (0)
Caorsi 2013 [56]	CAPS (MWAS, NOMID)	14,6 [8,7–38] <sup>b</sup>	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	0/13 (0)
Yücel 2021 [90]	FMF	5,6 [4–19] <sup>b</sup>	2–4 mg/kg q4w (pacjenci <40kg) 150 mg q4w (pacjenci ≥40kg) <sup>i</sup>	31,4 [6–52] <sup>b</sup>	2/65 (3)
Karabulut 2021 [92]	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
<b>Natychmiastowa reakcja poiniekcyjna</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS/MWS /NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/243 (<1)
<b>Krwiak w miejscu wstrzyknięcia</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS/MWS /NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/243 (<1)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				OI [mies.]	n/N (%)
<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77-79]</b>	CAPS (FCAS/MWS/NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0-<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/243 (<1)
<b>Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77-79]</b>	CAPS (FCAS/MWS/NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0-<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/243 (<1)
<b>Ból głowy</b>					
<b>Berdeli 2019 [87]</b>	crFMF	13,8 (4) <sup>b</sup>	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	0/22 (0)
<b>Laskari 2017 [88]</b>	crFMF	38,5 [13-70] <sup>a</sup>	150 mg q4w (7 pt.) / q6w (2 pt.) / q8w (5 pt.)	18 [13-53] <sup>a</sup>	0/14 (0)
<b>Karabulut 2021 [92]</b>	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
<b>Hosono 2022 [6]</b>	TRAPS	24 [7-56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150-300 mg q4w <40 kg: 2-4 mg/kg q4w	11 [4-24] <sup>a</sup>	bd
	HIDS/MKD	12 [1-45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150-450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2-6 mg/kg q4w	11 [6-24] <sup>a</sup>	4/7 (57)
<b>Ból głowy – podejrzany za związany z leczeniem</b>					
<b>Hosono 2022 [6]</b>	TRAPS	24 [7-56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150-300 mg q4w <40 kg: 2-4 mg/kg q4w	11 [4-24] <sup>a</sup>	bd
	HIDS/MKD	12 [1-45] <sup>a</sup>	>40 kg m.c. 150-450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg m.c.: 2-6 mg/kg q4w	11 [6-24] <sup>a</sup>	1/7 (14)
<b>Ból brzucha</b>					
<b>Berdeli 2019 [87]</b>	crFMF	13,8 (4) <sup>b</sup>	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	0/22 (0)
<b>Karabulut 2021 [92]</b>	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
<b>Hosono 2022 [6]</b>	TRAPS	24 [7-56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150-300 mg q4w <40 kg: 2-4 mg/kg q4w	11 [4-24] <sup>a</sup>	bd
	HIDS/MKD	12 [1-45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150-450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2-6 mg/kg q4w	11 [6-24] <sup>a</sup>	4/7 (57)
<b>Ból brzucha – podejrzany za związany z leczeniem</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77-79]</b>	CAPS (FCAS/MWS/NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0-<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
<b>Ból górnej części brzucha – podejrzany za związany z leczeniem</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77-79]</b>	CAPS (FCAS/MWS/NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0-<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	3/243 (1)
<b>Ból stawów</b>					
<b>Berdeli 2019 [87]</b>	crFMF	13,8 (4) <sup>b</sup>	4 mg/kg q4w (3 dawki) → q8w	15,9 (8,8) <sup>b</sup>	0/22 (0)
<b>Neutropenia</b>					
<b>Rejestr β-CONFIDENT [77-79]</b>	CAPS (FCAS, MWS, NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0-<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/285 (<1) <sup>g</sup>



Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	KAN	
				Ol [mies.]	n/N (%)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	0/15 (0)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	0/7 (0)
<b>Leukopenia</b>					
Babaoglu 2020 [84]	FMF	32 [24–58] <sup>a</sup>	150–300 mg q4w (17 pt.) q6w (2 pt.) / q8w (4 pt.)	7 [1–44] <sup>a</sup>	1/23 (4)
<b>Zwiększenie stężenia cholesterolu</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS/MWS /NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	6/243 (2)
<b>Nowotwory (łagodne, złośliwe i niespecyficzne)</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	FCAS	36,5 (21) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	1/42 (2)
	MWS	32,1 (19) <sup>b</sup>			10/169 (6)
	NOMID	19,1 (14) <sup>b</sup>			0/32 (0)
	CAPS łącznie	31,2 (20) <sup>b</sup>			11/243 (5)
Gulez 2020 [85]	FMF	16,5 [8–19] <sup>b</sup>	75–150 mg q8w 150 mg q8w/q4w (2 pt.) 150 mg q4w (1 pt.)	23,9 [12–58] <sup>b</sup>	0/15 (0)
Karabulut 2021 [92]	crFMF	32,1 (10,1) <sup>a</sup>	Dawka początkowa: 150 mg q4w	6	0/30 (0)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	0/15 (0)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	0/7 (0)
<b>Reakcje nadwrażliwości</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	FCAS	36,5 (21) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	0/42 (0)
	MWS	32,1 (19) <sup>b</sup>			2/169 (1)
	NOMID	19,1 (14) <sup>b</sup>			1/32 (3)
	CAPS łącznie	31,2 (20) <sup>b</sup>			3/243 (1)
<b>Reakcje anafilaktyczne</b>					
Kisla-Ekinci 2019 [86]	FMF	11,2 [4–19] <sup>b</sup>	2,5–4 mg/kg q8w (12 pt.) / q4w (2 pt.)	bd 11 [2–60] dawek <sup>a</sup>	0/14 (0)
Hosono 2022 [6]	TRAPS	24 [7–56] <sup>a</sup>	≥40 kg: 150–300 mg q4w <40 kg: 2–4 mg/kg q4w	11 [4–24] <sup>a</sup>	0/15 (0)
	HIDS/MKD	12 [1–45] <sup>a</sup>	>40 kg: 150–450 mg q4w <sup>f</sup> ≤40 kg: 2–6 mg/kg q4w	11 [6–24] <sup>a</sup>	0/7 (0)
<b>Reakcje autoimmunologiczne</b>					
Rejestr β-CONFIDENT [77–79]	CAPS (FCAS/MWS /NOMID)	31,2 (20) <sup>b</sup>	0–<10 mg/kg (<4mg/kg 93%) q8w (40%)	3,6 (1,6) roku <sup>b</sup>	0/243 (0) <sup>h</sup>

a) Mediana [zakres] lub (SD); b) Średnia (SD) lub [zakres]; c) U żadnego pacjenta nie wystąpiło istotne zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii, niemniej u 3 pacjentów wystąpił wzrost masy ciała, jeden z pacjentów podjął decyzję o przerwaniu terapii z tego powodu;

**d)** Zgon z powodu nowotworu złośliwego określony jako niezwiązany z leczeniem; **e)** W badaniu oprócz przedmiotowych wskazań uwzględniono również 4 pacjentów z innymi chorobami: młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (2 pacjentów), idiopatycznym nawracającym zapaleniem osierdzia i piodermą zgorzelinową, w badaniu nie podano informacji o tym, u których z pacjentów wystąpiły wymienione zdarzenia niepożądane. **f)** W badaniu nie podano informacji na temat liczby pacjentów z reakcją w miejscu podania, podano natomiast informację na temat liczby zdarzeń przypisanych do dla kategorii „choroby ogólne i stany w miejscu podania”, dla których liczba zdarzeń wynosiła 16/68 pts; **g)** W odniesieniu do wszystkich pacjentów uwzględnionych w rejestrze, również z innymi schorzeniami niż CAPS; **h)** W badaniu raportowano 1 reakcję autoimmunologiczną (autimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak wystąpiła ona u pacjenta z chorobą inną niż CAPS (młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów); **i)** Przez pierwsze 12 mies. Następnie, u pacjentów z remisją ca kowitą odstępy wydłużano do: q6w przez kolejne 6 mies., potem q8w (kolejne 6 mies.), następnie q12w (przez 12 mies.). Po 3 latach u pacjentów bez aktywacji choroby: kontynuacja terapii wyłącznie kolchicyną; **j)** raportowano ból jamy ustnej i gardła.

Tabela 107.  
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu  $\beta$ -CONFIDENT ( $\geq 2$  zdarzenia u pacjentów z CAPS) [77–79]

AE	FCAS (N=42)		MWS (N=169)		NOMID (N=32)		CAPS łącznie (N=243)	
	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]
Infekcje ogółem	54	34,6 [26,0; 45,2]	244	37,6 [33,0; 42,6]	45	39,6 [28,8; 52,9]	343	37,3 [33,5; 41,5]
Zapalenie części nosowej gardła	13	8,3 [4,4; 14,3]	69	10,6 [8,3; 13,5]	11	9,7 [4,8; 17,3]	93	10,1 [8,2; 12,4]
Nieżyt żołądka i jelit	6	3,8 [1,4; 8,4]	13	2,0 [1,1; 3,4]	1	0,9 [0,0; 4,9]	20	2,2 [1,3; 3,4]
Grypa	6	3,8 [1,4; 8,4]	8	1,2 [0,5; 2,4]	2	1,8 [0,2; 6,3]	16	1,7 [1,0; 2,8]
Zapalenie migdałków	2	1,3 [0,2; 4,6]	11	1,7 [0,8; 3,0]	1	0,9 [0,0; 4,9]	14	1,5 [0,8; 2,6]
Zapalenie układu moczowego	3	1,9 [0,4; 5,6]	13	2,0 [1,1; 3,4]	2	1,8 [0,2; 6,3]	18	2,0 [1,2; 3,1]
Zapalenie gardła	0	0 [0,0; 2,4]	12	1,8 [1,0; 3,2]	2	1,8 [0,2; 6,3]	14	1,5 [0,8; 2,6]
Zapalenie oskrzeli	1	0,6 [0,0; 3,6]	8	1,2 [0,5; 2,4]	2	1,8 [0,2; 6,3]	11	1,2 [0,6; 2,1]
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	5	3,2 [1,0; 7,5]	4	0,6 [0,2; 1,6]	5	4,4 [1,4; 10,3]	14	1,5 [0,8; 2,6]
Infekcja wirusowa	2	1,3 [0,2; 4,6]	6	0,9 [0,3; 2,0]	1	0,9 [0,0; 4,9]	9	1,0 [0,4; 1,9]
Infekcja ucha	3	1,9 [0,4; 5,6]	5	0,8 [0,3; 1,8]	0	0 [0,0; 3,2]	8	0,9 [0,4; 1,7]
Opryszczka jamy ustnej	5	3,2 [1,0; 7,5]	3	0,5 [0,1; 1,4]	0	0 [0,0; 3,2]	8	0,9 [0,4; 1,7]
Nieżyt nosa	0	0 [0,0; 2,4]	5	0,8 [0,3; 1,8]	2	1,8 [0,2; 6,3]	7	0,8 [0,3; 1,6]
Zapalenie płuc	0	0 [0,0; 2,4]	5	0,8 [0,3; 1,8]	0	0 [0,0; 3,2]	5	0,5 [0,2; 1,3]
Zapalenie zatok	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	1	0,9 [0,0; 5,0]	4	0,4 [0,1; 1,1]
Herpes zoster	0	0 [0,0; 2,4]	5	0,8 [0,3; 1,8]	0	0 [0,0; 3,2]	5	0,5 [0,2; 1,3]
Zapalenie górnych dróg oddechowych	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	0	0 [0,0; 3,2]	3	0,3 [0,1; 1,0]
Zapalenie krtani	1	0,6 [0,0; 3,6]	4	0,6 [0,2; 1,6]	0	0 [0,0; 3,2]	5	0,5 [0,2; 1,3]
Zapalenie dróg oddechowych	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	1	0,9 [0,0; 4,9]	3	0,3 [0,1; 1,0]

AE	FCAS (N=42)		MWS (N=169)		NOMID (N=32)		CAPS łącznie (N=243)	
	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]
<b>Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych</b>	1	0,6 [0,0; 3,6]	2	0,3 [0,0; 1,1]	2	1,8 [0,2; 6,3]	5	0,5 [0,2; 1,3]
<b>Zapalenie mieszków włosowych</b>	0	0 [0,0; 2,4]	4	0,6 [0,2; 1,6]	0	0 [0,0; 3,2]	4	0,4 [0,1; 1,1]
<b>Cellulitis</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	1	0,9 [0,0; 4,9]	3	0,3 [0,1; 1,0]
<b>Zapalenie spojówek</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	1	0,9 [0,0; 4,9]	3	0,3 [0,1; 1,0]
<b>Zapalenie pęcherza</b>	0	0 [0,0; 2,4]	1	0,2 [0,0; 0,9]	2	1,8 [0,2; 6,3]	3	0,3 [0,1; 1,0]
<b>Zakażenie wirusem opryszczki</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	1	0,9 [0,2; 4,9]	3	0,3 [0,1; 1,0]
<b>Jęczmień (hordeolum)</b>	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	0	0 [0,0; 3,2]	3	0,3 [0,1; 1,0]
<b>Zapalenie ucha zewnętrznego</b>	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	0	0 [0,0; 3,2]	3	0,3 [0,1; 1,0]
<b>Paciorkowcowe zapalenie gardła</b>	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	0	0 [0,0; 3,2]	3	0,3 [0,1; 1,0]
<b>Odmiedniczkowe zapalenie nerek</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Ospa wietrzna</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Ropień</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Kampylobakterioza</b>	2	1,3 [0,2; 4,6]	0	0 [0,0; 0,6]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Zapalenie dziąseł</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Zwiększona podatność na infekcje</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Zapalenie opon mózgowych</b>	0	0 [0,0; 2,4]	0	0 [0,0; 0,6]	2	1,8 [0,1; 6,4]	2	0,2 [0,0; 0,8]
<b>Ropień okołoodbytniczy</b>	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]

AE	FCAS (N=42)		MWS (N=169)		NOMID (N=32)		CAPS łącznie (N=243)	
	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]	N zdarzeń	IR/100 p-y [95% CI]
Zapalenie skóry	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
Ropień zęba	2	1,3 [0,2; 4,6]	0	0 [0,0; 0,6]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
Infekcja zęba	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
Wysypka wirusowa	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
Kandydoza sromu i pochwy	1	0,6 [0,0; 3,6]	1	0,2 [0,0; 0,9]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	0	0 [0,0; 3,2]	3	0,3 [0,1; 1,0]
Ból brzucha	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	3	2,6 [0,5; 7,7]	6	0,7 [0,2; 1,4]
Ból górnej części brzucha	0	0 [0,0; 2,4]	6	0,9 [0,3; 2,0]	0	0 [0,0; 3,2]	6	0,7 [0,2; 1,4]
Ból stawów	2	1,3 [0,2; 4,6]	6	0,9 [0,3; 2,0]	0	0 [0,0; 3,2]	8	0,9 [0,4; 1,7]
Ból głowy	2	1,3 [0,2; 4,6]	12	1,9 [1,0; 3,2]	10	8,8 [4,2; 16,2]	24	2,6 [1,7; 3,9]
Obecność białka w moczu	4	2,6 [0,7; 6,6]	3	0,5 [0,1; 1,4]	5	4,4 [1,4; 10,3]	12	1,3 [0,7; 2,3]
Białkomocz	0	0 [0,0; 2,4]	2	0,3 [0,0; 1,1]	0	0 [0,0; 3,2]	2	0,2 [0,0; 0,8]
Hipercholesterolemia	3	1,9 [0,4; 5,6]	0	0 [0,0; 0,6]	1	0,9 [0,0; 4,9]	4	0,4 [0,1; 1,1]
Nowotwór łagodny, złośliwy oraz niesprecyzowany	1	0,6 [0,0; 3,6]	13	2,0 [1,1; 3,4]	0	0 [0,0; 3,2]	14	1,5 [0,8; 2,6]
Nadwrażliwość	0	0 [0,0; 2,4]	3	0,5 [0,1; 1,4]	1	0,9 [0,0; 4,9]	4	0,4 [0,1; 1,1]

Średni okres obserwacji 31,2 (20) mies.

### 5.3.3. Ocena bezpieczeństwa ANA

Dane dotyczące bezpieczeństwa ANA w badaniach RWD były znacznie ograniczone w stosunku do bazy dowodowej dla KAN. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane były w badaniu autorstwa Mehr 2016 – co najmniej jedno zdarzenie wystąpiło u 54% pacjentów leczonych ANA oraz w pracy Marko 2021 – gdzie AE wystąpiły u 45% pacjentów leczonych ANA. Również w dwóch badaniach (Pecher 2017 oraz Marko 2021) podano informacje na temat liczby zdarzeń niepożądanych definiowanych jako ciężkie. W pierwszym z wymienionych badań miało miejsce jedno SAE w postaci ciężkiej infekcji wymagającej antybiotykoterapii. W drugim odnotowano 6 SAE (14%). AE były przyczyną przerwania terapii u łącznie 12% pacjentów (dane z 2 badań). Reakcje w miejscu podania raportowano w trzech pracach u łącznie 24% chorych, zaś ból w miejscu wkłucia w jednej pracy u połowy (54%) chorych. Jedynie w pojedynczych pracach raportowano informacje na temat zdarzeń infekcyjnych, na ich podstawie nie jest możliwe wnioskowanie na temat częstości ich występowania. U jednego chorego wystąpił zgon (badanie Sargin 2019), którego przyczyną była amyloidoza i niewydolność nerek, uznana za niezwiązaną z terapią ANA (Tabela 108).

**Tabela 108.**  
**Wyniki bezpieczeństwa w badaniach RWD oceniających ANA**

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	ANA	
				OI [mies.]	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>					
Mehr 2016 [94]	NOMID, MWS	12 [5–30] <sup>a</sup>	1–4 mg/kg/dzień 150 mg/dzień (2 pt. co 2. dzień)	27,6 [6–74,4] <sup>c</sup>	7/13 (54)
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9–24] <sup>d</sup>	20/44 (45)
<b>SAE ogółem</b>					
Pecher 2017 [99]	FMF	31 [19–49] <sup>a</sup>	100 mg/dzień	36 [8–64] <sup>a</sup>	1/13 (8) <sup>e</sup>
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9–24] <sup>d</sup>	6/44 (14) <sup>f</sup>
<b>AE prowadzące do permanentnego przerwania terapii</b>					
Lepore 2010 [95]	CAPS (CINCA, MWS)	12,1 [2–43] <sup>b</sup>	1–2 mg/kg/dzień (max 100 mg/dzień)	37,5 [12–54] <sup>a</sup>	0/14 (0)
Ugurlu 2020b [97]	FMF	34,4 (9,7) <sup>b</sup>	100 mg/dzień (89 pt.) / co 2. dzień (14 pt.) / co 3. dzień (1 pt.) / 3x w tyg. (1 pt.) / 4x w tyg. (1 pt.)	11 [3–23] <sup>c</sup>	14/106 (13)
<b>Reakcje w miejscu podania</b>					
Lepore 2010 [95]	CAPS (CINCA, MWS)	12,1 [2–43] <sup>b</sup>	1–2 mg/kg/dzień (max 100 mg/dzień)	37,5 [12–54] <sup>a</sup>	4/14 (29)
Sargin 2019 [98]	FMF	41,3 (10,7) <sup>b</sup>	100 mg/dzień	16,2 (8,9) <sup>b</sup>	2/14 (14)
Neven 2010 [93]	NOMID/CINCA	3 mies–20 lat	1–3 mg/dzień (8 pt.) 6–10 mg/dzień (2 pt.)	bd [26–42] <sup>a</sup>	bd <sup>g</sup>

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	ANA	
				OI [mies.]	n/N (%)
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9-24] <sup>d</sup>	11/44 (25)
<b>Reakcje w miejscu podania prowadzące do czasowego przerwania terapii</b>					
Sargin 2019 [98]	FMF	41,3 (10,7) <sup>b</sup>	100 mg/dzień	16,2 (8,9) <sup>b</sup>	1/14 (7)
<b>Reakcje w miejscu podania prowadzące do permanentnego przerwania terapii</b>					
Sargin 2019 [98]	FMF	41,3 (10,7) <sup>b</sup>	100 mg/dzień	16,2 (8,9) <sup>b</sup>	0/14 (0)
Ugurlu 2020b [97]	FMF	34,4 (9,7) <sup>b</sup>	100 mg/dzień (89 pt.) / co 2. dzień (14 pt.) / co 3. dzień (1 pt.) / 3x w tyg. (1 pt.) / 4x w tyg. (1 pt.)	11 [3-23] <sup>c</sup>	8/106 (8) <sup>h</sup>
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9-24] <sup>d</sup>	5/44 (11)
<b>Ból w miejscu wkłucia</b>					
Mehr 2016 [94]	NOMID, MWS	12 [5-30] <sup>a</sup>	1-4 mg/kg/dzień 150 mg/dzień (2 pt. co 2. dzień)	27,6 [6-74,4] <sup>c</sup>	7/13 (54)
<b>Poważne infekcje</b>					
Neven 2010 [93]	NOMID/CINCA	3 mies.-20 lat	1-3 mg/dzień (8 pt.) 6-10 mg/dzień (2 pt.)	bd [26-42] <sup>a</sup>	0/10 (0)
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>					
Lepore 2010 [95]	CAPS (CINCA, MWS)	12,1 [2-43] <sup>b</sup>	1-2 mg/kg/dzień (max 100 mg/dzień)	37,5 [12-54] <sup>a</sup>	1/14 (7) <sup>i</sup>
<b>Infekcje wymagające hospitalizacji</b>					
Lepore 2010 [95]	CAPS (CINCA, MWS)	12,1 [2-43] <sup>b</sup>	1-2 mg/kg/dzień (max 100 mg/dzień)	37,5 [12-54] <sup>a</sup>	0/14 (0)
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9-24] <sup>d</sup>	3/44 (7)
<b>Ból głowy</b>					
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9-24] <sup>d</sup>	4/44 (9)
<b>Neutropenia</b>					
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9-24] <sup>d</sup>	2/44 (5)
<b>Leukopenia</b>					
Marko 2021 [96]	crFMF	44 (13,3) <sup>b</sup>	100 mg/d (41 pt.) 50 mg/d (3 pt.)	18 [9-24] <sup>d</sup>	1/44 (2)
<b>Leukopenia prowadząca do przerwania terapii</b>					
Ugurlu 2020b [97]	FMF	34,4 (9,7) <sup>b</sup>	100 mg/dzień (89 pt.) / co 2. dzień (14 pt.) / co 3. dzień (1 pt.) / 3x w tyg. (1 pt.) / 4x w tyg. (1 pt.)	11 [3-23] <sup>c</sup>	4/106 (4)

Badanie	Zespół	Wiek w latach	Dawkowanie	ANA	
				OI [mies.]	n/N (%)
<b>Zgon</b>					
<b>Mehr 2016</b> [94]	NOMID, MWS	12 [5–30] <sup>a</sup>	1–4 mg/kg/dzień 150 mg/dzień (2 pt. co 2. dzień)	27,6 [6-74,4] <sup>c</sup>	0/13 (0)
<b>Sargin 2019</b> [98]	FMF	41,3 (10,7) <sup>b</sup>	100 mg/dzień	16,2 (8,9) <sup>b</sup>	1/14 (7) <sup>i</sup>

a) Mediana (zakres); b) Średnia (SD) [zakres]; c) Mediana [IQR]; d) Średnia [IQR]; e) Ciężka infekcja dróg oddechowych wymagająca leczenia antybiotykami; f) SAE wymagające hospitalizacji, z których 3 zakwalifikowano jako związane z przyjmowaniem ANA (w tym 2 przypadki infekcji dróg oddechowych oraz 1 przypadek ostrego zespołu wieńcowego i grypy), pozostałe 3 przypadki raportowano jako niezwiązane z leczeniem ANA (w tym 1 przypadek krwawienia do tkanek miękkich, 1 przypadek ostrego uszkodzenia nerek oraz 1 przypadek ostrego zespołu wieńcowego); g) Występowały łagodne reakcje w miejscu podania, w badaniu nie podano jednak informacji na temat odsetka pacjentów u których wystąpiły; h) Liczba pacjentów którzy byli leczeni ANA przez krótszy okres w badaniu z powodu reakcji w miejscu podania, dodatkowo podano informację że 7 pacjentów zaprzestało leczenie ANA z powodu reakcji w miejscu podania, nie jest jasne czy dane te odnoszą się do tych samych pacjentów; i) Określone jako poważne zapalenie jamy ustnej, u pacjenta nie wykazano zakażenia bakteryjnego, objawy ustąpiły po wstrzymaniu leczenia na okres jednego tygodnia; j) Zgon spowodowany amyloidozą i niewydolnością nerek, nie związany ze stosowaniem ANA.



## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania KAN i ANA opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Raport MHRA dla KAN obejmuje czas do 30.09.2021 r., w tym czasie odnotowano 118 reakcji zgłoszonych w 35 raportach, w tym 32 ciężkie zdarzenia niepożądane oraz 2 prowadzące do zgonu. Raport MHRA dla ANA obejmuje czas do 30.09.2021 r., zgłoszono w sumie 568 zdarzeń niepożądanych w 209 raportach, z czego 141 zdarzeń zakwalifikowano jako ciężkie a 43 z nich było śmiertelne. Najczęściej raportowano zdarzenia związane z podaniem leku (18 dla KAN vs 100 dla ANA) oraz infekcje i zakażenia pasożytnicze (18 dla KAN oraz 106 dla ANA) (Tabela 109) [114, 115].

**Tabela 109.**  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu KAN i ANA (MHRA stan do 30.09.2021 r.)

Zdarzenie niepożądane	KAN		ANA	
	Ogółem	Zdarzenia śmiertelne	Ogółem	Zdarzenia śmiertelne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2	0	28	0
Zaburzenia serca	5	0	22	5 <sup>a</sup>
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	0	4	0
Zaburzenia słuchu i błędnika	0	0	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	2	0
Zaburzenia wzroku/oka	0	0	1	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15	0	14	1 <sup>b</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	18	1 <sup>c</sup>	100	12
Zaburzenia układu immunologicznego	3	1 <sup>d</sup>	16	1 <sup>e</sup>
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	18	0	106	11 <sup>f</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	0	14	1 <sup>g</sup>
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	8	0	64	0
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	9	0	34	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5	0	9	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	9	0	19	1 <sup>h</sup>

Zdarzenie niepożądane	KAN		ANA	
	Ogółem	Zdarzenia śmiertelne	Ogółem	Zdarzenia śmiertelne
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	2	0	33	6 <sup>i</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	3	0	26	3 <sup>j</sup>
<b>Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe</b>	2	0	8	0
<b>Problemy z produktem</b>	0	0	1	0
<b>Choroby psychiatryczne</b>	1	0	1	0
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	1	0	8	1 <sup>k</sup>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	1	0	3	0
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>	2	0	25	1 <sup>l</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	10	0	21	0
<b>Okoliczności społeczne</b>	0	0	2	0
<b>Procedury chirurgiczne i medyczne</b>	0	0	0	0
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	1	0	7	0
<b>SUMA</b>	<b>118</b>	<b>2</b>	<b>568</b>	<b>43</b>

a) 2 przypadki komorowego zaburzenia rytmu i zatrzymanie akcji serca; 2 przypadki niedokrwienego zaburzenia tętnic wieńcowych; 1 przypadek z powodu wady serca; b) 1 przypadek zamknięcia naczyń przewodu pokarmowego; c) Nagły zgon; d) Martwicze zapalenie jelit; e) 1 przypadek martwiczego zapalenia jelit o podłożu immunologicznym; f) 3 przypadki infekcji bakteryjnych; 1 przypadek infekcji grzybiczej; 6 przypadków infekcji o nieznanym etiologii; g) 1 przypadek podwyższenia prób wątrobowych; h) 1 przypadek choroby stawów; i) 1 przypadek nowotworu przełyku, złośliwy; 1 przypadek nowotworu trzustki, złośliwy; j) 2 przypadki krwotoku do ośrodkowego układu nerwowego i 1 przypadek zakrzepicy żył mózgowo-naczyniowych i zatok; 1 przypadek wystąpienia przerzutów nowotworowych; 1 przypadek nowotworu dróg moczowych; 2 przypadki nowotworów jajnika; k) 1 przypadek chorób nerek innych niż nefropatie; l) 1 przypadek zaburzenia mięsaszowego płuc.

W 2016 r. na stronie internetowej URPL [116] opublikowano komunikat z informacją o obecności materiału stałego na powierzchni igieł w produkcie Kineret (ANA). Strzykawki i igły poddano analizie, materiał na igłach zidentyfikowano jako ANA, aktywne białko produktu Kineret.

W 2003 r. na stronie internetowej agencji EMA opublikowano informację o zwiększonym ryzyku poważnych infekcji i neutropenii u pacjentów leczonych jednocześnie preparatami Kineret (ANA) i Enbrel (etanercept) [117]. Również na posiedzeniu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w roku 2020 pojawiła się informacja o możliwości zwiększenia reakcji pacjenta na leki ANA i KAN powodując eozynofilię i objawy ogólnoustrojowe (DRESS) [118]. Z kolei na posiedzeniu PRAC w listopadzie/grudniu 2021 roku analizowano informację o przypadku wystąpienia u pacjenta śródmięszkowej choroby płuc i proteinozy pęcherzyków płucnych. Nie podjęto decyzji o zmianie zaleceń do stosowania KAN, niemniej przedstawione zdarzenie będzie poddane ocenie w trwającej procedurze PSUR [119, 120].

W 2018 roku na stronie agencji FDA pojawiły się nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) o nowym potencjalnym zagrożeniu dla pacjentów stosujących ANA i KAN. Agencja ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych [121]. W trakcie terapii ANA w systemie FAERS odnotowano 8628 przypadki wystąpienia AEs, w tym 5396 ciężkie zdarzenia i 686 prowadzące do zgonu. W trakcie terapii KAN

w systemie FEARS odnotowano 7674 przypadki wystąpienia reakcji niepożądanych, w tym 3637 ciężkich zdarzeń oraz 417 zdarzeń prowadzących do zgonu (Tabela 110) [122].

**Tabela 110.**  
Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu KAN i ANA raportowanych w systemie FEARS (stan do 30.06.2021 r.)

Zdarzenie niepożądane	KAN	ANA
	Ogółem	Ogółem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	343	453
Zaburzenia serca	391	462
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	235	77
Zaburzenia słuchu i błędnika	115	60
Zaburzenia endokrynologiczne	52	326
Zaburzenia wzroku/oka	182	206
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	931	1596
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3250	5271
Zaburzenia układu immunologicznego	448	881
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	2031	2086
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	163	336
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2930	3146
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	930	1705
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	225	494
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1240	2440
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	231	392
Zaburzenia układu nerwowego	665	1243
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	36	92
Problemy z produktem	70	80
Zaburzenia psychiatryczne	258	495
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	454	554
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	54	48
Zaburzenia układu oddechowego	969	1268
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	843	1757
Okoliczności społeczne	8	338
Procedury chirurgiczne i medyczne	64	350
Zaburzenia naczyniowe	472	801
<b>Łączna liczba przypadków</b>	<b>7674</b>	<b>8628</b>

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich, od czasu kiedy ANA została udostępniona dla pacjentów zareportowano

łącznie 7077 rekordów. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy infekcji i zakażeń pasożytniczych oraz do grupy urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (Tabela 111) [123].

Dla KAN odnotowano łącznie 6118 rekordów dotyczących zdarzeń niepożądanych, z czego pierwsze zarejestrowano w 2009 roku. Najczęściej zgłaszane epizody należały do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz do grupy urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (Tabela 111) [123].

**Tabela 111.**  
Liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ANA i KAN raportowana w VigiBase (stan na 05.11.2021 r.)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	ANA	KAN
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	1997	2009
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	373	189
Zaburzenia serca	219	123
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	49	149
Zaburzenia słuchu i błędnika	35	67
Zaburzenia endokrynologiczne	47	21
Zaburzenia wzroku/oka	119	93
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	749	562
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3710	2558
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	204	73
Zaburzenia układu immunologicznego	452	202
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	1886	1065
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2056	2528
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	720	496
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	182	119
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	852	761
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	215	93
Zaburzenia układu nerwowego	718	494
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	61	24
Problemy z produktem	83	65
Zaburzenia psychiczne	233	186
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	159	106
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	42	33
Zaburzenia układu oddechowego	626	452
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1191	574
Okoliczności społeczne	54	5

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
<b>Procedury chirurgiczne i medyczne</b>	85	17
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	240	112

## 7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego odnaleziono 14 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznej, w tym inhibitorów IL-1 w populacji pacjentów z zespołami gorączek nawrotowych, z których 8 przeglądów uwzględniało wyłącznie populację pacjentów z FMF, 2 przeglądy populację pacjentów z HIDS/MKD zaś 1 praca populację pacjentów z TRAPS. Znaleziono także 3 przeglądy, w których uwzględniono różne zespoły gorączek nawrotowych. Charakterystykę oraz najważniejsze wnioski z wyników włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 112). Odnalezione opracowania poddano ocenie metodologicznej, posługując się skalą AMSTAR II, szczegółową ocenę prac zaprezentowano w aneksie (Aneks D.4).

**Tabela 112**  
**Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych**

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla KAN/ANA / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
<b>crFMF</b>					
<b>Hentgen 2020 [101]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (1947–2019 r.)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, RWD, opisy przypadków  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	KAN, ANA	61 / 811	Kontrola objawów FMF i zapobieganie stanom nasilenia choroby, AE, wystąpienie amyloidozy i wtórnych powikłań choroby	Inhibitory IL-1 (ANA i KAN) znajdują zastosowanie w leczeniu FMF u pacjentów, u których leczenie kolchicyną jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Nie wykazano przewagi zastosowania KAN nad ANA w badanej grupie pacjentów. Zarówno KAN, jak i ANA mogą stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z FMF, u których zastosowanie kolchicyny jest przeciwwskazane (ze względu na niewydolność nerek lub wystąpienie ciężkich AE po zastosowaniu kolchicyny) lub nieskuteczne. KAN oraz ANA wydają się być skuteczną terapią również u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub ciężkimi powikłaniami, u których monoterapia kolchicyną nie przynosi poprawy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem inhibitorów IL-1 było występowanie reakcji w miejscu podania, co zdarzało się częściej u pacjentów leczonych ANA w porównaniu z KAN. Drugim najczęściej występującym AE były infekcje.
<b>Kacar 2020 [103]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> Medscape, Web of Science, SCOPUS (do 1.12.2019r)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, analizy retrospektywne włączonych badań, badania kohortowe, badania przekrojowe, opisy przypadków, seria przypadków  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	KAN	19 / 221	Odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako brak zaostrzeń choroby podczas leczenia KAN, częściowa – min. 50% mniej zaostrzeń), odsetek pacjentów którzy przerwali terapię z jakiegokolwiek przyczyny, AE	Zebrane dowody wskazują na skuteczność KAN w zapobieganiu zaostrzeniom FMF u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie odnoszą poprawy po leczeniu kolchicyną. Blisko 80% pacjentów uzyskała całkowitą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu KAN. Byli to pacjenci z homozygotyczną M694V postacią FMF. Podczas terapii KAN, amyloidoza AA nie rozwinęła się u żadnego z 97 pacjentów bez amyloidozy AA w momencie rozpoczęcia terapii. Nie obserwowano również nawrotu amyloidozy u pacjentów leczonych KAN po transplantacji nerek. Terapia KAN miała dobry profil bezpieczeństwa (odnotowano jedynie 8 ciężkich infekcji u 7 pacjentów na 265,4 pacjento-lat). KAN był lepiej tolerowany przez badanych pacjentów niż ANA. Nie odnaleziono dowodów o wysokiej jakości które pozwalały by na porównanie skuteczności KAN i ANA.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla KAN/ANA / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Kuemmerle-Deschner 2020a [104]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> OVID, EMBASE, MEDLINE, MEDLINE-In Process, CENTRAL (2000–09.2017)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, RWD  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> niska</p>	<p>ANA vs PLC            KAN vs PLC            ANA vs KAN            riloncept, etanercept, adalimumab, tocilizumab, infl ksymb</p>	<p>36 / 700</p>	<p>Częstość zaostrzeń choroby, czas trwania zaostrzeń choroby, czas do wystąpienia zaostrzeń choroby, FMF50, odpowiedź na leczenie (całkowita / częściowa), AIDAI, BASDAI, steż. kreatyniny, albumin, klirens kreatyniny, GFR, proteiniuria, zapalenie błony surowiczej, steż. CRP, ESR, SAA, ocena jakości życia, AE</p>	<p>Zarówno KAN, jak i ANA, uznano za skuteczne i bezpieczne w leczeniu pacjentów z FMF (crFMF oraz z amyloidozą w przebiegu FMF). W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT oceniające KAN, 2 badania nRCT oraz 18 badań obserwacyjnych, natomiast skuteczność i bezpieczeństwo ANA oceniono w 1 badaniu RCT oraz 25 badaniach obserwacyjnych. Na podstawie badań obserwacyjnych całkowitą remisję w okresie od 4 mies. do roku leczenia osiągnęło 93% pacjentów leczonych KAN oraz od 33–86% pacjentów leczonych ANA, natomiast w okresie obserwacji &gt;12 mies. całkowitą remisję osiągnęło od 50–79% pacjentów leczonych KAN vs 12–100% pacjentów leczonych ANA. KAN był dobrze tolerowany przez pacjentów, najczęściej występującymi AE były infekcje natomiast terapia ANA związana jest z częstym występowaniem reakcji w miejscu podania, które często są powodem zmiany terapii na KAN. W badaniach obserwacyjnych odnotowano także wystąpienie 3 SAE podczas terapii ANA. Zarówno KAN jak i ANA wpływają na znaczną poprawę jakości życia pacjentów. Nie znaleziono dowodów z badań, które pozwalałyby na stwierdzenie przewagi KAN nad ANA.</p>
Yin 2022 [7]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CBM chińska baza danych literatury biomedycznej (<i>Chinese Biomedical Literature Database</i>), CNKI (<i>China National Knowledge Infrastructure Database</i>), Wan Fang, VIP, ClinicalTrials.gov, ISRCTN międzynarodowy rejestr randomizowanych badań klinicznych (<i>the International Standard Randomized Controlled Trial Number Register</i>), ICTRP rejestr badań klinicznych światowej organizacji zdrowia (<i>the WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>), chiński rejestr badań klinicznych (<i>the Chinese Clinical Trial Registry</i>) (do 17.08.2021)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT  <b>Analiza danych:</b> jakościowa i ilościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> wysoka</p>	<p>Kolchicyna, ANA, riloncept, KAN, etanercept, infliksymab, adalimumab, talidomid, tocilizumab, interferon alfa, ImmunoGuard™ (ziołowy suplement diety)</p>	<p>2 / 88</p>	<p>Liczba pacjentów u których odnotowano zaostrzenie choroby, czas trwania i częstość występowania zaostrzeń choroby, wystąpienie amyloidozy, AE, ESR, WBC, fibrynogen, CRP, SAA</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (NCT01705756), w którym interwencją była ANA, oraz 1 badanie RCT (NCT02059291) dla KAN. Ryzyko błędu systematycznego w odnalezionych badaniach oceniono jako niskie. W porównaniu ANA vs PLC, nie odnotowano istotnej statystycznie redukcji ryzyka zaostrzeń po 1, 2, 4 miesiącach terapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej ANA względem PLC była zbliżona. Obserwowano natomiast istotną statystycznie redukcję stężenia CRP (MD [95%CI] = -16 [-27,38; -4,62]) na korzyść terapii ANA. Natomiast w badaniu przeprowadzonym celem porównania KAN vs PLC, obserwowano różnicę na korzyść KAN w odsetku pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie (RR [95%CI] = 0,41 [0,26; 0,65]). Najczęściej raportowanymi AE były infekcje, ból brzucha, ból głowy i reakcje w miejscu wkłucia. SAE występowały z częstością 42,7 i 97,4 / 100 pacjentolat, odpowiednio w grupie KAN i PLC. Odsetek pacjentów z CRP ≤10 mg/l wyniósł 68% w grupie otrzymującej KAN oraz 6% w grupie PLC (p &lt;0,001). Różnica w odsetku pacjentów z SAA ≤10 mg/l nie była istotna statystycznie (p = 0,0572) i wyniosła 26% w grupie leczonej KAN vs 0% wśród osób przyjmujących PLC.</p>



Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla KAN/ANA / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Haviv 2016 [107]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, SCOPUS (2011–2016), doniesienia konferencyjne (od 2011 r)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, RWD  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	KAN, ANA, riloncept	12 / 49 + jedno badanie III fazy w toku	Zmniejszenie stężenia parametrów biochemicznych stanu zapalnego, ustąpienie objawów choroby, odpowiedź na leczenie (całkowita / częściowa), AIDAI, ocena jakości życia, AE	Dowody z dwóch badań nRCT II fazy na nielicznych grupach pacjentów oraz serii i opisów przypadków oraz wstępne dowody z badania RCT w toku pozwoliły na sformułowanie opinii ekspertów o skuteczności i bezpieczeństwie zastosowania KAN w leczeniu pacjentów z crFMF.
van der Hilst 2016 [108]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Web of Science, SCOPUS (do 1.09.2015)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, RWD  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	ANA, KAN, riloncept	26 / 104	Całkowita /częściowa odpowiedź na leczenie, zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby, zmniejszenie stężenia parametrów biochemicznych stanu zapalnego	Zebrane dane wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów IL-1 (ANA, KAN, riloncept) wśród pacjentów z crFMF. Całkowita odpowiedź na leczenie została uzyskana u 76,5% pacjentów leczonych ANA oraz u 67,5% pacjentów leczonych KAN. U pacjentów z amyloidozą w momencie rozpoczęcia terapii, obserwowano zmniejszenie proteinurii. U pacjentów po transplantacji nerek nie obserwowano nawrotów amyloidozy po wdrożeniu terapii przeciw IL-1. Dostępne dowody niskiej jakości nie pozwalają na określenie, który z inhibitorów IL-1 ma najlepszy profil skuteczności i bezpieczeństwa, ani na określenie optymalnego dawkowania.
Ozgunur 2013 [109]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE (1990–05.2012)  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RWD  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	ANA, KAN Infl ksymab, etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept, certolizumab, riloncept, tocilizumab, rytuksymab	30 / 30	Brak zaostrzeń choroby, AE, ustąpienie objawów choroby, remisja, zmniejszenie częstości i czasu trwania zaostrzeń	Na podstawie dowodów o ograniczonej wiarygodności (serie i opisy przypadków) infliksymab, etanercept, adalimumab, ANA i KAN mogą stanowić alternatywną opcję terapeutyczną u pacjentów z crFMF. Podkreślono potrzebę przeprowadzenia badań randomizowanych celem oceny skuteczności wymienionych interwencji.
Soriano 2013 [110]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z FMF  <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RWD  <b>Analiza danych:</b> jakościowa  <b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	KAN, ANA	19 / 34	Zmniejszenie stężenia parametrów biochemicznych stanu zapalnego, ustąpienie objawów choroby, zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby, całkowita odpowiedź na leczenie	Odnaleziono dowody na skuteczność ANA w kontroli stanu zapalnego u pacjentów z crFMF. W zapobieganiu rozwojowi amyloidozy korzystna jest kontynuacja leczenia kolchicyną po rozpoczęciu terapii ANA ze względu na synergistyczne działanie wymienionych interwencji. U pacjentów po hemodializach lub transplantacji nerki konieczne jest monitorowanie dawkowania i bezpieczeństwa podczas leczenia ANA. KAN może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną do ANA, jednak autorzy przeglądu podkreślili konieczność przeprowadzenia dalszych badań.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla KAN/ANA / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
<b>HIDS/MKD</b>					
<b>Jeyaratnam 2020 [102]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z HIDS/MKD</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL (bd)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, RWD, badania przedkliniczne</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>KAN, GKS, ANA, etanercept, tocilizumab, paracetamol, NLPZ, riloncept, simwastatyna, infliksymab, adalimumab</p>	5 / 119	<p>Częstość zaostrzeń, remisja choroby, odpowiedź na leczenie, AE</p>	<p>W wyniku przeglądu odnaleziono badanie RCT (CLUSTER), w którym 35% pacjentów z HIDS/MKD uzyskało całkowitą remisję choroby po zastosowaniu KAN. Z tego powodu autorzy przeglądu rekomendują stosowanie KAN u pacjentów z HIDS/MKD, u których stwierdza się częste ataki bądź niecałkowitą poprawę po zastosowaniu paracetamolu lub NLPZ (siła rekomendacji A). W oparciu o odnalezione dowody naukowe KAN jest jedyną opcją terapeutyczną udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z MKD. Pozostałe interwencje stosowane u pacjentów z HIDS/MKD (GKS, ANA, etanercept, tocilizumab) nie miały dowodów z badań RCT potwierdzających ich skuteczność. W sytuacji niedostępności KAN rekomendowane jest stosowanie ANA (siła rekomendacji C).</p>
<b>TRAPS</b>					
<b>Delaleu 2021 [100]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z amyloidozą spowodowaną TRAPS</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, EMBASE (do 02.2021)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> bez ograniczeń</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>ETA, ANA, KAN</p>	8 / 18	<p>Poprawa funkcji nerek</p>	<p>Po zastosowaniu KAN u jednego pacjenta nastąpiła poprawa funkcji nerek. W przypadku zastosowania ANA, u 6 pacjentów zaobserwowano poprawę funkcji nerek, u 7 – stabilizację, natomiast u 3 – pogorszenie.</p>
<b>Menon 2018 [106]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z TRAPS</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, RWD</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>ANA, KAN Kortykosteroidy, NLPZ, etanercept, infl ksymbab</p>	9 / 23	<p>Odpowiedź na leczenie, ustąpienie objawów choroby, zmniejszenie stężenia parametrów biochemicznych stanu zapalnego, brak zaostrzeń choroby</p>	<p>Odnaleziono opisy pojedynczych przypadków pacjentów z TRAPS skutecznie leczonych KAN oraz badania na niewielkich grupach pacjentów (&lt;10 pts), u których uzyskano ustąpienie objawów choroby po zastosowaniu ANA. Zastosowanie leków biologicznych u pacjentów z TRAPS może zapobiegać powstawaniu powikłań w postaci amyloidozy. Odnotowano dobre rezultaty po zastosowaniu ANA w indukcji i utrzymaniu odpowiedzi na leczenie. Autorzy podkreślili potrzebę przeprowadzenia badań długoterminowych. KAN został opisany jako terapia zatwierdzona przez FDA, skuteczna i bezpieczna w leczeniu pacjentów z TRAPS. Profil bezpieczeństwa KAN i ANA był akceptowalny, odnotowano jedynie zwiększoną podatność na infekcje i nawrót objawów po zaprzestaniu leczenia. Zwrócono uwagę na przypadki reakcji w miejscu wkłucia oraz zapalenia górnych dróg oddechowych po zastosowaniu KAN.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla KAN/ANA / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
<b>Gorączki nawrotowe (CAPS, HIDS/MKD, TRAPS, FMF)</b>					
<b>Kuemmerle-Deschner 2020b [105]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z CAPS, HIDS/MKD, TRAPS</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> EMBASE, MEDLINE, MEDLINE-In Process, CENTRAL, EBM Reviews, (2000-2017)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, RWD</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>KAN vs PLC</p> <p>KAN, ANA</p> <p>rilonacept,</p> <p>simwastatyna,</p> <p>etanercept</p>	45 / 1115	<p>Odpowiedź na leczenie (całkowita / częściowa), remisja choroby, ustąpienie objawów choroby, nawrót, czas do wystąpienia/ustąpienia zaostrzeń choroby, AIDAI, zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby, czas trwania zaostrzeń choroby, poprawa stanu klinicznego pacjenta, stężenie CRP, ESR, SAA, hemoglobiny, płytek krwi, kwasu miewalonowego, ocena jakości życia, AE, związane ze słuchem, układem nerwowym, wzrokiem, ciężą, układem mięśniowo-szkieletowym, zmianą terapii z ANA na KAN i odwrotnie</p>	<p>Wśród pacjentów z CAPS oraz HIDS/MKD najczęściej stosowano KAN oraz ANA jako interwencje. U pacjentów z TRAPS równie często co KAN i ANA stosowany był etanercept. Stwierdzono, że KAN i ANA były terapiami skutecznymi i dobrze tolerowanymi w badanych grupach pacjentów. Dostrzeżono brak danych z badań bezpośrednio porównujących wymienione interwencje. Większość dowodów pochodziło z badań obserwacyjnych, które oceniono średnio na 5 w skali NOS. Oceniane terapie znajdują zastosowanie w warunkach praktyki klinicznej. Całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie były różnie definiowane w poszczególnych odnalezionych badaniach co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych porównań.</p>
<b>Ter Haar 2013 [111]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z CAPS (FCAS, MWS, NOMID/CINCA), FMF, HIDS/MKD, TRAPS, PFAPA, PAPA, DIRA, NLRP12</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania prospektywne</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>ANA, KAN</p> <p>kolchicyna,</p> <p>NLPZ,</p> <p>kortykosteroidy,</p> <p>interferon alfa,</p> <p>azatiopryna,</p> <p>talidomid,</p> <p>prazosin,</p> <p>etanercept,</p> <p>infliksymab,</p> <p>adalimumab,</p> <p>rilonacept,</p> <p>tocilizumab</p>	<p><b>FMF:</b> 2 / 66</p> <p><b>CAPS:</b> 13 / 300</p> <p><b>TRAPS:</b> 4 / 25</p> <p><b>HIDS/MKD:</b> 5 / 38</p>	<p>Odpowiedź na leczenie (całkowita / częściowa / brak)</p>	<p>W wyniku przeglądu literatury, opublikowanej w języku angielskim do lutego 2012 r., odnaleziono dane o niskim poziomie wiarygodności, opisy przypadków i badania na nielicznych grupach z krótkim okresem obserwacji. Odpowiedź na leczenie była różnie definiowana w odnalezionych pracach. Wśród części pacjentów stosowano jednocześnie kilka terapii. Dla pacjentów z FMF za leczenie z wyboru uznano kolchicynę, w przypadku CAPS najlepsze efekty terapii obserwowano dla inhibitorów IL-1 (ANA, KAN). Pacjenci z MKD i TRAPS uzyskiwali poprawę po zastosowaniu kortykosteroidów w sytuacji nasilenia objawów. Zastosowanie inhibitorów IL-1 w II linii, uznano za korzystne dla pacjentów z HIDS/MKD, TRAPS i FMF.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla KAN/ANA / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
<b>Kostjukovits 2015 [112]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z HIDS/MKD</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE (bd)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> opisy przypadków</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	ANA, KAN, adalimumab, etanercept, infl ksymb	23 / 23	Odpowiedź na leczenie (całkowita / częściowa / brak), AE	Na podstawie odnalezionych opisów przypadków stwierdzono, że ANA może być lekiem z wyboru w populacji pediatrycznej z HIDS. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 90% z 21 pacjentów leczonych ANA. Spośród nich 3 pacjentów było leczonych również KAN, z których w 2 przypadkach uzyskano odpowiedź całkowitą, a w 1 częściową. Pacjent leczony wyłącznie KAN oraz pacjent, który otrzymał KAN i etanercept, uzyskali częściową odpowiedź na leczenie.

PFAPA – zespół gorączki okresowej, aftowych zapaleń jamy ustnej, zapalenia gardła, powiększenia węzłów chłonnych szyjnych (*ang periodic fever aphthosis pharyngitis adenitis*); PAPA - pyogenic arthri is pustulosis acne; DIRA - deficiency of interleukin-1 receptor antagonist; AIDAI - auto-inflammatory disease activity index, BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ESR - erythrocyte sedimentation rate, NOS - Newcastle-Ottawa Scale

## 8. Wnioski końcowe

Dla terapii KAN dostępne były wyniki badań eksperymentalnych, w tym badań RCT, dla wszystkich analizowanych zespołów chorobowych, tj. CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i crFMF, we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki odnalezionych badań wskazują, że pacjenci leczeni KAN, niezależnie od rodzaju zespołu chorobowego, uzyskują szybką i trwałą odpowiedź na leczenie, przy czym u niektórych leczonych, szczególnie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, konieczne może być zwiększenie dawkowania, aby uzyskać odpowiedź całkowitą, co przewidują zapisy rejestracyjne leku. Terapię KAN cechuje przy tym wysoka skuteczność w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów klinicznych i aktywności choroby oraz normalizacji markerów zapalenia (CRP i SAA). Terapia z zastosowaniem KAN prowadzi do znaczącej poprawy jakości życia – do poziomu zbliżonego do średniej populacyjnej, która utrzymuje się w czasie. U części chorych, szczególnie z zespołem CAPS (NOMID), z wyjściowymi zaburzeniami słuchu lub wzroku w wyniku terapii KAN obserwowano poprawę słyszenia lub widzenia, zaś u większości terapia pozwalała na ustabilizowanie parametrów słuchowych i wzrokowych bez dalszego ich pogarszania w czasie. W przypadku zaburzeń w obrębie OUN tak wyraźnych zmian nie raportowano, choć u części chorych obserwuje się remisję odczynu zapalnego. Wpływ KAN na odległe powikłania autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych (mi.in. rozwój amyloidozy AA w przebiegu FMF) w oparciu o odnalezione doniesienia pozostaje niejasny, choć obserwowana normalizacja produkcji SAA pozwala przypuszczać, że ryzyko rozwoju odległych powikłań spada.

Wyniki analizy klinicznej badań eksperymentalnych wskazują, że KAN jest terapią bezpieczną, o ogólnym profilu bezpieczeństwa zbliżonym do PLC. Wzrost ryzyka AE (względem PLC) odnotowano jedynie w odniesieniu do podejrzenia zdarzenia infekcyjnego w populacji CAPS. Z kolei w badaniu uwzględniającym populację TRAPS, HIDS/MKD i crFMF obserwowano nieistotny statystycznie wzrost częstości reakcji miejscowych po podaniu KAN w stosunku do PLC. Większość zdarzeń miało przy tym nasilenie łagodne do umiarkowanego. Do najczęściej raportowanych AE w badaniach eksperymentalnych (populacja ogółem, niezależnie od przyjmowanej interwencji/schematu) należały infekcje. Wśród innych częstych zdarzeń raportowano ból głowy, ból stawów i ból brzucha będące częstymi objawami chorobowymi w przedmiotowych wskazaniach. Odsetek pacjentów rezygnujących z badania z powodu AE był marginalny. W żadnym z badań eksperymentalnych nie wystąpił zgon, nie obserwowano również rozwoju choroby nowotworowej, czy infekcji oportunistycznych.

Dane dla ANA pochodzące z badań eksperymentalnych były ograniczone. Dostępne były wyniki jednego badania RCT uwzględniającego dorosłych pacjentów z crFMF oraz dwóch badań eksperymentalnych uwzględniających pacjentów z CAPS (NOMID i FCAS). U pacjentów z crFMF terapia ANA prowadziła do istotnego zmniejszenia liczby ataków chorobowych względem liczby ataków doświadczanych przez pacjentów leczonych PLC, obserwowano również zmniejszenie stężenia markerów zapalnych. Podobnie u pacjentów z CAPS ANA prowadziła do natychmiastowej

odpowiedzi na leczenie a efekt terapeutyczny w postaci zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych oraz zmniejszenia stężenia parametrów laboratoryjnych utrzymywał się w długoterminowym okresie obserwacji. Ustąpienie objawów klinicznych wiązało się z poprawą jakości życia. U większości chorych, u których wyjściowo obserwowano utratę słuchu lub zaburzenia widzenia, w wyniku leczenia ANA, progresja utraty słuchu/wzroku została zahamowana a u części obserwowano poprawę tych parametrów. Po zastosowaniu ANA raportowano także istotną poprawę wskaźników zapalnych w obrębie OUN, nie podając jednak odsetka pacjentów z remisją zapalenia, co uniemożliwia odniesienie tych wyników do obserwowanych w trakcie trwania terapii KAN. Zakwalifikowane do przeglądu badania prowadzone dla ANA, podobnie jak w przypadku KAN, nie pozwalają na określenie wpływu leczenia na odległe powikłania autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych, w tym amyloidozy AA w przebiegu FMF, choć jak wcześniej zaznaczono, normalizacja produkcji SAA pozwala przypuszczać, że ryzyko tego typu powikłań spada.

Profil bezpieczeństwa ANA był porównywalny z PLC, przy czym obserwacja trwała tylko 4 miesiące. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w dłuższym okresie leczenia, niemniej nie prowadziły one do trwałego przerwania leczenia. Podobnie jak w przypadku KAN, również w badaniach eksperymentalnych dla ANA do najczęściej raportowanych AE należały infekcje, reakcje w miejscu podania oraz ból głowy.

Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce potwierdzają wyniki uzyskane w ramach badań eksperymentalnych. Na podstawie odnalezionych prac, można wnioskować, że zarówno KAN, jak i ANA stanowią skuteczne i bezpieczne terapie w przedmiotowych zespołach gorączek nawrotowych, przy czym na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze któregoś z leków nad drugim.

Wyniki badań w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają znany już profil bezpieczeństwa KAN i ANA nie dostarczając przy tym nowych niepokojących sygnałów. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii tymi lekami należały infekcje, niekiedy o charakterze ciężkim. Terapia z zastosowaniem ANA numerycznie częściej niż KAN powodowała reakcje w miejscu podania.

W trakcie analizy danych zaobserwowano także, że w badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej lekarze praktycy stosują indywidualne podejście w zakresie stosowanych schematów dawkowania leków (czasem odbiegające nawet od zapisów ChPL), co uzależniano najczęściej od indywidualnej odpowiedzi na leczenie, ale również od preferencji pacjenta, czy raportowanych AE. Obserwacja ta dotyczy głównie terapii z wykorzystaniem KAN – wśród leczonych odnotowano wydłużanie odstępów pomiędzy iniekcjami u osób dobrze odpowiadających na terapię z q4w na q8w lub nawet dłuższych. Niekiedy zaś w celu uzyskania maksymalnych efektów terapeutycznych, szczególnie w ciężkim przebiegu choroby, konieczne było zmniejszenie odstępów między podaniami leku lub zwiększenie dawki. Podobną elastyczność w przypadku ANA obserwowano rzadko, w pojedynczych badaniach, ewentualna intensyfikacja leczenia realizowana była zwykle przez zwiększoną codzienną podaż leku w iniekcji.

Podsumowując, terapia KAN stanowi wysoce skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną we wszystkich przedmiotowych zespołach chorobowych, której efekty zostały potwierdzone w wiarygodnych badaniach klinicznych. Terapia ANA również wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, przy czym jedynie w populacji crFMF (dorośli) i CAPS wnioskowanie opiera się na wiarygodnych dowodach naukowych. W pozostałych zespołach, tj. TRAPS i HIDS/MKD, wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ANA oparto na niskiej jakości dowodach z rzeczywistej praktyki klinicznej. Na podstawie dostępnej bazy dowodowej, nie jest możliwe wykazanie formalnej przewagi jednej substancji nad drugą w żadnej z analizowanych populacji.

**Tabela 113.**  
**Kluczowe wyniki badań RCT dla KAN i ANA (względem PLC)**

Zespół	KAN vs PLC	ANA vs PLC
<b>Zaostrzenie choroby</b>		
CAPS	NNT = 2 [1; 2]	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
crFMF	bd	RR = 0,76 [0,54; 1,07]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>		
crFMF	NNT = 2 [2; 3] <sup>a</sup>	NNT = 2 [2; 5] <sup>b</sup>
HIDS/MKD	NNT = 2 [2; 4] <sup>a</sup>	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
TRAPS	NNT = 2 [2; 3] <sup>a</sup>	
<b>Poziom CRP</b>		
CAPS	↓ IS	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
crFMF	↓ IS	↓ NS
HIDS/MKD	↓ IS	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
TRAPS	↓ IS	
<b>Poziom SAA</b>		
CAPS	↓ IS	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
crFMF	↓ IS	↓ NS
HIDS/MKD	↓ IS	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
TRAPS	↓ IS	
<b>Jakość życia</b>		
CAPS	↑ IS względem <i>baseline</i>	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
crFMF	↑ IK względem <i>baseline</i>	↑
HIDS/MKD	↑ IK względem <i>baseline</i>	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
TRAPS	↑ IK względem <i>baseline</i> <sup>c</sup>	
<b>AE ogółem</b>		
CAPS	RR = 1,14 [0,92; 1,41]	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
crFMF	816,7 / 100 p-y	RR = 0,91 [0,11; 7,72]
HIDS/MKD	1313,6 / 100 p-y	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
TRAPS	925,7 / 100 p-y	

Zespół	KAN vs PLC		ANA vs PLC
<b>SAE ogółem</b>			
<b>CAPS</b>	0		Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
<b>crFMF</b>	42,7 / 100 p-y		0
<b>HIDS/MKD</b>	57,6 / 100 p-y	vs 99,6 / 100 p-y	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
<b>TRAPS</b>	24,8 / 100 p-y		
<b>Infekcje ogółem</b>			
<b>CAPS</b>	RR = 1,42 [0,86; 2,35]		Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
<b>crFMF</b>	170,6 / 100 p-y		RR = 1,67 [0,29; 9,71]
<b>HIDS/MKD</b>	376,8 / 100 p-y	vs 236,5 / 100 p-y	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
<b>TRAPS</b>	214,9 / 100 p-y		
<b>Reakcje w miejscu podania</b>			
<b>CAPS</b>	RR = 2,13 [0,22; 21,17]		Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT
<b>crFMF</b>	79,2 / 100 p-y		RR = 0,90 [0,37; 2,20]
<b>HIDS/MKD</b>	41,9 / 100 p-y	vs 12,4 / 100 p-y	Populacja nieuwzględniona w badaniach RCT; brak wskazań rejestracyjnych
<b>TRAPS</b>	66,1 / 100 p-y		

IS – różnica istotna statystycznie; IK - różnica istotna klinicznie; NS – brak istotnych statystycznie różnic

a) Wynik uwzględnia pacjentów, których dawkę podniesiono do 300 mg q4w przed dniem 29. Co jest zgodne z zapisami ChPL.

b) Odpowiedź określona na podstawie liczby pacjentów ze średnio <1 atakiem na mies. – definicja odmienna od zastosowanej w badaniach dla KAN.

c) Z wyjątkiem pacjentów pediatrycznych z TRAPS, u których mimo poprawy, nie osiągnięto tak wyraźnego efektu (dotyczy skali CHQ-PF50 PsS)



## 9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących KAN i ANA, jednocześnie na podstawie zidentyfikowanych badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego obu leków z określeniem istotności statystycznej obserwowanych różnic.
2. Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji wyników odnalezionych badań dla KAN i ANA m.in. ze względu na różne definicje punktów końcowych, różny sposób raportowania wyników poszczególnych badań (mediana, średnia, wartości końcowe, zmiany względem *baseline*, itd.), jak również różne okresy obserwacji w poszczególnych badaniach.
3. W części badań wyniki zostały przedstawione wyłącznie w formie opisowej lub graficznej, co utrudnia ich interpretację i zestawienie z wynikami pozostałych badań.
4. W większości badań pacjenci oprócz terapii KAN lub ANA byli leczeni również NLPZ lub GKS (jako leczenie wspomagające), niemniej terapie te były stosowane również przed rozpoczęciem leczenia biologicznego. Można zatem założyć, że wspomniane leki nie wpływają na obserwowany efekt terapeutyczny zastosowanego leczenia inhibitorami IL-1.
5. Niewielkie liczebności grup pacjentów uwzględnionych w niektórych badaniach włączonych do analizy, co jednak wynika z ultrazadkiego charakteru analizowanych zespołów chorobowych.
6. Ograniczone dowody naukowe dla ANA w populacji pacjentów z TRAPS i HIDS/MKD. Dostępne dane pochodzą wyłącznie z badań typu RWD (ANA w tych zespołach nie posiada wskazań rejestracyjnych).
7. Niektóre badania obejmują populację chorych leczonych w tych samych ośrodkach, niewykluczone że niektóre wyniki dla części pacjentów zostały uwzględnione w kilku badaniach.
8. W części badań dotyczących zarówno terapii KAN, jak i ANA dozwolone były odstępstwa od schematu dawkowania uwzględnionego w ChPL. Z jednej strony pokazuje to zindywidualizowane podejście do schematu dawkowania tych leków w rzeczywistej praktyce klinicznej, z drugiej zaś utrudnia wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa w przedmiotowych schematach.
9. W wielu badaniach dopuszczano sekwencyjne stosowanie leków tj., KAN po ANA lub na odwrót. Należy zwrócić uwagę, że zapisy projektu programu lekowego nie wykluczają takiej możliwości, można zatem twierdzić, że w praktyce pacjenci w Polsce również będą przechodzili z jednej terapii na drugą, co w długoterminowej (dożywotniej) terapii jest w zasadzie nieuniknione.

## 10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych w tym z CAPS (FCAS, MWS, NOMID/CINCA), TRAPS, HIDS/MKD i crFMF. Podjęto próbę porównania skuteczność i bezpieczeństwa KAN względem ANA – aktualnie finansowanej w Polsce terapii w przedmiotowych zespołach chorobowych.

Zespoły gorączek nawrotowych to heterogenna grupa bardzo rzadkich chorób autozapalnych, charakteryzujących się nawrotowymi lub przewlekłymi okresami ogólnoustrojowego zapalenia, manifestującego się wysoką gorączką i innymi objawami, w przebiegu którego brak jest potwierdzenia istnienia infekcji, nowotworu czy choroby autoimmunologicznej [124]. Do jednych z najcięższych powikłań należy amyloidoza, spowodowana pozakomórkowym odkładaniem się nierozpuszczalnego białka – amyloidu AA. Gromadzenie się wspomnianego białka w obrębie narządów (m.in. nerek, jelit, serca) prowadzi do stopniowego upośledzania ich czynności, co w konsekwencji skutkuje m.in. niewydolnością nerek, zespołem złego wchłaniania, kardiomiopatią i przedwczesnym zgonem. Do innych ciężkich powikłań zespołów gorączek nawrotowych należą: utrata słuchu, utrata wzroku, upośledzenie funkcji poznawczych, opóźnienie wzrostu, deformacje kości i/lub stawów czy osteoporoza. Rokowanie pacjentów zależy przede wszystkim od szybkiego postawienia prawidłowej diagnozy i wdrożenia odpowiedniej terapii [124–127].

Oceniana terapia, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, stanowi aktualnie standard postępowania w przedmiotowych zespołach gorączek autozapalnych i jest zalecana w pierwszej linii leczenia pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD. Jedynie w przypadku FMF pacjenci z powodzeniem mogą być leczeni kolchicyną, zaś terapia KAN stanowi opcję terapeutyczną u chorych z opornością lub brakiem tolerancji leczenia kolchicyną. Lekiem alternatywnym dla KAN jest ANA, przy czym na terenie Unii Europejskiej lek ten posiada wskazania rejestracyjne jedynie w zespołach CAPS i crFMF. W pozostałych zespołach, tj. TRAPS i HIDS/MKD, jest stosowana *off-label* [126, 128–132].

Do niniejszej analizy włączono 59 badań o zróżnicowanej wiarygodności. Baza dowodowa dla KAN obejmuje 2 badania RCT oraz 9 badań eksperymentalnych bez randomizacji. We wspomnianych pracach uwzględniono pacjentów ze wszystkimi analizowanymi zespołami chorobowymi, we wszystkich grupach wiekowych. Z kolei baza dowodowa dla ANA jest znacznie uboższa w wyniki pochodzące z eksperymentalnych badań klinicznych. Dostępne jest tylko 1 badanie RCT, obejmujące wyłącznie dorosłych chorych z crFMF oraz 2 badania bez randomizacji w populacji CAPS. Niemniej, w przypadku ANA w pozostałych przedmiotowych zespołach chorobowych, dostępny jest szereg badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że KAN charakteryzuje się wysoką skutecznością w postaci ustąpienia lub minimalizacji aktywności choroby oraz normalizacji markerów zapalnych, która została udowodniona we wszystkich analizowanych wskazaniach w wiarygodnych badaniach klinicznych. Z kolei ANA posiada udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo wyłącznie w zespołach CAPS i crFMF, gdyż tylko w tej populacji posiada wysokiej lub umiarkowanej wiarygodności dowody naukowe (badanie RCT i badania eksperymentalne bez randomizacji). W pozostałych zespołach ANA stosowana jest zwyczajowo, zaś odnalezione badania potwierdzają jej efektywność rzeczywistą. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie było więc możliwe przeprowadzenie formalnego porównania obu leków z określeniem istotności statystycznej obserwowanych różnic.

W oparciu o dostępne wyniki można skonstruować, że obydwa leki są skuteczne (m.in. w kontroli choroby i jej objawów czy poprawy jakości życia), bez możliwości stwierdzenia przewagi któregoś z nich, co zgodne jest z wnioskami przedstawionymi przez autorów odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych. Doniesienia w literaturze potwierdzają tym samym, że kwestie różnic w skuteczności obu leków nie stanowią obecnie przedmiotu polemiki. Kluczowym elementem w ocenie obu interwencji jest jednak ich bezpieczeństwo, rozpatrywane w aspekcie reakcji w miejscu podania oraz wygoda stosowania [101, 104, 105].

Główną cechą różnicującą oba leki jest odmienny schemat podawania. Zarówno KAN, jak i ANA stosowane są w postaci iniekcji podskórnych, niemniej substancje te różnią się właściwościami farmakokinetycznymi. ANA charakteryzuje krótki czas działania – czas połowicznego rozpadu ( $T_{1/2}$ ) wynosi 4 godz. – przez co lek ten musi być przyjmowany codziennie. W przypadku KAN  $T_{1/2}$  wynosi 21–28 dni, dzięki czemu lek może być podawany w odstępach nawet 8-tygodniowych [133, 134]. Stosowanie leku w schematach q4w czy q8w w porównaniu z codziennymi iniekcjami jest dużo wygodniejsze, co może mieć szczególne znaczenie zwłaszcza w populacji pediatrycznej, ponadto związane jest z mniejszą częstością występowania zdarzeń o charakterze miejscowym, co wykazano także w niniejszym opracowaniu. Jak wskazują wyniki przeglądu systematycznego Kuemmerle-Deschner 2020, spośród 13 badań (11 obejmujących populację CAPS, 3 HIDS/MKD) raportujących informację na temat zmiany terapii, w 11 z nich zmiana dotyczyła przejścia z leczenia ANA na KAN, a w 3 z KAN na ANA. Do najczęstszych przyczyn zmiany terapii z KAN na ANA należały: niepełna odpowiedź na leczenie i zdarzenia niepożądane [105]. Z kolei, do najczęstszych przyczyn zmiany terapii z ANA na KAN należały: niepełna odpowiedź na leczenie, ale także odczyny miejscowe, zdarzenia niepożądane, czy niedogodności związane z codziennymi iniekcjami i preferencje pacjenta, co potwierdza, że zarówno pacjenci, jak i lekarze poszukują jak najmniej uciążliwej i obciążającej, ale przy tym skutecznej terapii.

W odnalezionych w ramach niniejszego opracowania badaniach prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej zaobserwowano ponadto indywidualne podejście do schematów dawkowania leków, zależne najczęściej od indywidualnej odpowiedzi na leczenie, ale również od wspomnianych już wcześniej preferencji pacjenta, czy wystąpienia AE. Szczególnie w przypadku KAN obserwuje się wydłużanie odstępów pomiędzy iniekcjami u osób dobrze odpowiadających na terapię z q4w na q8w

lub nawet dłuższych utrzymując przy tym odpowiednią kontrolę aktywności choroby. Niekiedy jednak, w celu uzyskania maksymalnych efektów terapeutycznych konieczne może być zmniejszenie odstępów między podaniami leku, w szczególności u chorych z zespołami o cięższym przebiegu, jak CINCA/NOMID. W przypadku terapii ANA zwiększone zapotrzebowanie na substancję leczniczą realizowane jest poprzez maksymalizację dawek dobowych. Wydłużanie odstępów pomiędzy podawaniem ANA, w odnalezionych pracach z rzeczywistej praktyki klinicznej, raportowano natomiast rzadko, co całościowo wskazuje na małą elastyczność tak prowadzonej terapii i konieczność zapewnienia ciągłego dostępu do leku, aby nie dopuścić do nawet najkrótszych przerw w aktywnym leczeniu, co mogłoby skutkować pogorszeniem stanu pacjenta.

Podsumowując, KAN w terapii pacjentów z przedmiotowymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych cechuje się wysoką skutecznością zachowując przy tym dobry profil bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie było możliwe przeprowadzenie formalnego porównania KAN i ANA z określeniem istotności statystycznej obserwowanych różnic. W oparciu o dostępne wyniki można wnioskować jednak, że obydwie leki są równie skuteczne, bez możliwości stwierdzenia przewagi któregośkolwiek z nich w tym obszarze. Należy przy tym podkreślić, że KAN we wszystkich analizowanych zespołach chorobowych posiada bazę dowodową z najwyższego poziomu wiarygodności i odpowiednie wskazania rejestracyjne. Z kolei baza dowodowa ANA jest dużo uboższa w wiarygodne badania kliniczne a lek ten nie posiada rejestracji zespołach HIDS/MKD i TRAPS.

Analizowane zespoły chorobowe należą do chorób ultrarzadkich o bardzo zróżnicowanym przebiegu. Udostępnienie pacjentom szerszego spektrum leków pozwoli na indywidualizację i tym samym wybór optymalnej ścieżki terapeutycznej dopasowanej do potrzeb i możliwości pacjenta, co ma niezmiernie istotne znaczenie ze względu na fakt, że terapia prowadzona jest długoterminowo, często do końca życia.

## 11. Zestawienie weryfikacyjne

**Tabela 114.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej**

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks B	Str. 21 Str. 16
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
Opis problemu zdrowotnego	Dokument APD rozdz. 2	Dokument APD str. 10
Opis technologii opcjonalnych	Dokument APD rozdz. 7	Dokument APD str. 44
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks B.1	Str. 26 Str. 16
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 19
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7	Str. 158
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks C	Str. 19 Str. 39
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks C	Str. 19 Str. 39
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 19
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 26
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks B.1	Str. 16
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 26
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 4 Aneks C	Str. 32 Str. 39
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5	Str. 57
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument APD rozdz. 7 Rozdz. 6	Dokument APD str. 44 Str. 153
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

## 12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (20.3.2017).
2. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2021000074>.
3. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
4. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
6. Hosono K, Matsumoto K, Shimbo M, Tsumiyama I, Kato C. (2022) Real-World Safety and Effectiveness of Canakinumab in Patients with Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome or Hyperimmunoglobulinaemia D Syndrome: Interim Results from Post-Marketing Surveillance in Japan. *Modern Rheumatology* roac041.
7. Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. (2022) Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022(3):CD0108.
8. Wu B, Xu T, Li Y, Yin X. (2018) Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10(CD010893):1–65.
9. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN, Canakinumab in CAPS Study Group. (2009) Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 360(23):2416–2425.
10. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN. (2011) 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* 13(6):R202.
11. Novartis. (2016) An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of ACZ885 (Anti-interleukin-1 $\beta$  Monoclonal Antibody) Administered for at Least 6 Months in Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00465985) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00465985> (2.3.2021).
12. (2009) CHMP Assessment report for Ilaris. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ilaris-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ilaris-epar-public-assessment-report_en.pdf).
13. (2009) Medical review - application number 125319 (Ilaris). FDA Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/125319s000\\_MedR\\_P1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125319s000_MedR_P1.pdf).
14. EudraCT Number 2006-005455-15 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005455-15/results> (12.5.2021).
15. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, i in. (2018) Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 378(20):1908–1919.
16. Novartis Pharmaceuticals. (2018) A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Canakinumab in Patients With Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), With Subsequent Randomized Withdrawal/Dosing Frequency Reduction and Open-label Long-term Treatment Epochs. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02059291) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02059291> (2.3.2021).



17. Kone-Paut I, Piram M, Benseler S, Kuemmerle-Deschner JB, Jansson AF, Rosner I, Tommasini A, Murias S, Karadag O, Levy J, Smeets S, De Benedetti F. (2018) External Validation of the Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI) in Patients with Colchicine-Resistant FMF, Hids/Mkd, and TRAPS: Results from a Pivotal, Phase 3 Trial of Canakinumab. *Arthritis and rheumatology* (70):1558–1559.
18. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amarilly G, Ozdogan H, Vanderschueren S, Marzan K, Kahlenberg JM, Dekker E, Benedetti FD, Koné-Paut I. (2020) Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(10):1362–1369.
19. (2016) Medical review - application number 125319Orig1s085, 086, 087 (Ilaris). FDA Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/125319Orig1s085,086,087MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125319Orig1s085,086,087MedR.pdf).
20. (2016) CHMP Assessment report for Ilaris - Procedure No. EMEA/H/C/001109/X/0045/G. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ilaris-h-c-1109-x-0045-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ilaris-h-c-1109-x-0045-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
21. Jeyaratnam J, Simon A, Calvo I, Constantin T, Shcherbina A, Hofer M, Gattorno M, Martini A, Bader-Meunier B, Vastert B, Levy J, Dekker E, Benedetti F de, Frenkel J. (2021) Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with mevalonate kinase deficiency: results from the randomised Phase 3 CLUSTER trial. *Rheumatology* 61(5):2088–2094.
22. Lachmann H, Lauwerys B, Miettunen P, Kallinich T, Jansson A, Rosner I, Manna R, Murias S, Savic S, Smeets S, De Benedetti F, Simon A. (2021) Canakinumab improves patient-reported outcomes in children and adults with autoinflammatory recurrent fever syndromes: results from the CLUSTER trial. *Clin Exp Rheumatol* (39 (Suppl. 132)):S51–S58.
23. Simon A, Shcherbina A, Anton J, Ben-Cherit E, De Benedetti F, Frenkel J, Gattorno M, Hara R, Hashkes PJ, Hofer M, Hoffman HM, Kone-Paut I, Lachmann H, Martini A, Ozen S, i in. (2016) Effect of Canakinumab Treatment on Health-Related Quality of Life in Patients with Periodic Fever Syndromes. *Arthritis & rheumatology* (68):3104–3106.
24. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. (2017) Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 69(4):854–862.
25. Livneh PA. (2017) A Randomized Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Kineret (Anakinra), in Adult Patients With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705756> (9.3.2021).
26. Sibley CH, Chioato A, Felix S, Colin L, Chakraborty A, Plass N, Rodriguez-Smith J, Brewer C, King K, Zalewski C, Kim HJ, Bishop R, Abrams K, Stone D, Chapelle D, i in. (2015) A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 74(9):1714–1719.
27. Canakinumab to Treat Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT00770601. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601?term=NCT00770601&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
28. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, Stricker K, Chakraborty A, Tannenbaum S, Wright AM, Rordorf C. (2011) Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 13(1):R34.
29. ClinicalTrials.gov; Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of ACZ885 in Patients With NALP3 Mutations and Clinical Symptoms; NCT00487708. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00487708?term=NCT00487708&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
30. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jimenez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, i in. (2011) 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 70(12):2095–2102.
31. Kone-Paut I, Lachmann H, Kuemmerle-Deschner J, Hachulla E, Cartwright R, Hoyer J, Quartier P. 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. 2010; 62:1425.
32. Efficacy and Safety of ACZ885 in Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT00685373. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00685373?term=NCT00685373&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
33. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S. (2013) 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* 31(2):302–309.

34. Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, Heike T, Hara T. (2017) Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 108(6):19–26.
35. Efficacy and Safety Study of Canakinumab Administered for 6 Months (24 Weeks) in Japanese Patients With Cryopyrin-associated Periodic Syndromes Followed by an Extension Phase; NCT00991146. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991146?term=NCT00991146&draw=1&rank=1> (16.4.2021).
36. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, Sevgi S. (2015) Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 17(1):243.
37. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Colchicine Resistant Familial Mediterranean Fever; NCT01088880. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088880?term=NCT01088880&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
38. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini A, Lachmann HJ. (2017) Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 76(1):173–178.
39. Efficacy and Safety Study of ACZ885 in Patients With Active Recurrent or Chronic TNF-receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS); NCT01242813. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242813?term=NCT01242813&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
40. Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, Koné-Paut I, Roesler J, Kallinich T, Horneff G, Calvo Penadés I, Sevilla-Perez B, Goffin L, Lauwerys BR, Lachmann HJ, Uziel Y, Wei X, Laxer RM. (2019) Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. *Arthritis Rheumatol* 71(11):1955–1963.
41. With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT01302860. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302860?term=NCT01302860&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
42. ClinicalTrials.gov; Efficacy, Safety and Tolerability of ACZ885 in Pediatric Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT01576367. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01576367?term=NCT01576367&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
43. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Ben Dayan E, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L, Hashkes PJ. (2014) Canakinumab for the Treatment of Children With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A 6-Month Open-Label, Single-Arm Pilot Study: Concise Communication. *Arthritis & Rheumatology* 66(11):3241–3243.
44. Evaluate the Safety and Efficacy of Canakinumab in Pediatric Patients With Colchicine Intolerant or Colchicine Resistant Familial Mediterranean Fever (FMF) (CONTROL FMF); NCT01148797. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01148797?term=NCT01148797&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
45. Arostegui JI, Anton J, Calvo I, Robles A, Iglesias E, López-Montesinos B, Banchereau R, Hong S, Joubert Y, Junge G, Pascual V, Yagüe J. (2017) Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome: CANAKINUMAB TREATMENT IN HIDS. *Arthritis & Rheumatology* 69(8):1679–1688.
46. Canakinumab in Patients With Active Hyper-IgD Syndrome; NCT01303380. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01303380?term=NCT01303380&draw=2&rank=1&view=results> (16.4.2021).
47. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, Kim HJ, Brewer C, Zalewski C, Wiggs E, Hill S, Turner ML, Karp BI, Aksentijevich I, Pucino F, i in. (2006) Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 $\beta$  Inhibition. *N Engl J Med* 355(6):581–592.
48. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, Zalewski C, Kim HJ, Bishop R, Hill S, Paul SM, Kicker P, Phillips Z, Dolan JG, Widemann B, i in. (2012) 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 & Rheumatism* 64(7):2375–2386.
49. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. (2016) Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology* 55(8):1499–1506.
50. Wikén M, Hallén B, Kullenberg T, Koskinen LO. (2018) Development and effect of antibodies to anakinra during treatment of severe CAPS: sub-analysis of a long-term safety and efficacy study. *Clin Rheumatol* 37(12):3381–3386.
51. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). (2016) A Long-Term Outcome Study With the IL-1 Receptor Antagonist Anakinra/Kineret in Patients With Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID/CINCA Syndrome) A Therapeutic Approach to Study the Pathogenesis of This Disease. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00069329> (5.4.2021).



52. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN. (2008) Use of Anakinra (Kineret) in the Treatment of Familial Cold Autoinflammatory Syndrome with a 16-Month Follow-Up. *J Cutan Med Surg* 12(1):8–16.
53. Hentgen V, Koné-Paut I, Belot A, Galeotti C, Grateau G. (2021) Long-Term Follow-Up and Optimization of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Real-Life Data from the JIR Cohort. *Front. Pharmacol.* 11(568865):1–8.
54. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, Touitou I, Koné-Paut I, MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). (2015) Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 10:19.
55. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, Manna R, Cimaz R, Priori R, Talarico R, Gentileschi S, Marchi G de, Frassi M, Gallizzi R, Soriano A, i in. (2016) A Snapshot on the On-Label and Off-Label Use of the Interleukin-1 Inhibitors in Italy among Rheumatologists and Pediatric Rheumatologists: A Nationwide Multi-Center Retrospective Observational Study. *Front. Pharmacol.* 7(Article 380):1–18.
56. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C, Martini A, Gattorno M. (2013) The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther* 15(1):R33.
57. Kuemmerle-Deschner J, Wittkowski H, Tyrrell P, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Handmann S, Koitschev A, Deuter C, Bialkowski A, Foell D, Benseler S. (2013) Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Research & Therapy* 15(R64):.
58. Gaggiano C, Rigante D, Hernández-Rodríguez J, Vitale A, Tarsia M, Soriano A, Lopalco G, Iannone F, Abdel Jaber M, Giacomelli R, Więsik-Szewczyk E, Cattalini M, Frassi M, Piga M, Ragab G, i in. (2021) Anakinra and canakinumab for patients with R92Q-associated autoinflammatory syndrome: a multicenter observational study from the AIDA Network. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal* 13:1–11.
59. Vitale A, Obici L, Cattalini M, Lopalco G, Merlini G, Ricco N, Soriano A, La Torre F, Verrecchia E, Insalaco A, Dagna L, Jaber MA, Montin D, Emmi G, Ciarcia L, i in. (2021) Biotechnological Agents for Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome—Therapeutic Outcome and Predictors of Response: Real-Life Data From the AIDA Network. *Front. Med.* 8:668173.
60. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, Kone´-Paut I. (2012) Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology* 51:1855–1859.
61. Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Hot A, Durel C, Hachulla E, Rouanes N, Audia S, Le Gallou T, Quartier P, Urbanski G, Messer L, Klein S, Boysson H de, Bienvenu B, Grateau G, i in. (2018) Efficacy of Continuous Interleukin 1 Blockade in Mevalonate Kinase Deficiency: A Multicenter Retrospective Study in 13 Adult Patients and Literature Review. *The Journal of Rheumatology* 43(3):425–429.
62. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, Yilmaz S, Onat AM, Kisacik B, Erden A, Balkarli A, Kucuksahin O, Oner SY, Senel S, Tufan A, i in. (2018) Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(7):1090–1094.
63. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, Onen F, Akar S. (2015) Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean fever. *Inflammation* 38(1):27–31.
64. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. (2015) Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int* 35(10):1733–1737.
65. Köhler BM, Lorenz H-M, Blank N. (2018) IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 5(4):230–234.
66. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, Erten S. (2017) Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 27(2):350–355.
67. Kehribar DY, Ozgen M. (2021) The experience of interleukin-1 inhibition in patients with familial Mediterranean fever. *J. Exp. Clin. Med* 38(1):27–31.
68. Kurt T, Aydın F, Nilüfer Tekgöz P, Sezer M, Uncu N, Çelikel Acar B. (2020) Effect of anti-interleukin-1 treatment on quality of life in children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A single-center experience. *Int J Rheum Dis* 23(7):977–981.
69. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçinkaya F. (2016) Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol* 35(2):441–446.
70. Şahin A, Derin ME, Albayrak F, Karakaş B, Karagöz Y. (2020) Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Advances in Rheumatology* 60(1):12.
71. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. (2020) Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)* 59(12):3892–3899.

72. Sag E, Akal F, Atalay E, Akca U, Demir S, Demirel D, Batu E, Bilginer Y, Ozen S. (2020) Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry. *Rheumatology* 59:3324–3329.
73. Atas N, Eroglu G, Sodan H, Ozturk B, Babaoglu H, Satis H, Karadeniz H, Guler A, Salman R, Goker B, Ozturk M, Haznedaroglu S, Tufan A. (2021) Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients. *Clin Exp Rheumatol* 39(Suppl. 132 (5)):30–36.
74. Druyan A, Giat E, Livneh A, Grossman C, Ben-Zvi I, Lidar M. (2021) Effect of interleukin-1 inhibition in a cohort of patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever treated consecutively with anakinra and canakinumab. *Clin Exp Rheumatol* 39 Suppl 132(5):75–79.
75. Russo R, Melo-Gomes S, Lachmann H, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, Edelsten C, Hawkins P, Brogan P. (2014) Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology* 53:665–670.
76. Kone-Paut I, Quartier P, Fain A, Grateau G, Pillet P, Le Blay P, Bonnet F, Despert V, Stankovic-Stojanovic K, Willemin I, Quéré S, Reigneau O, Hachulla E. (2017) Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis Care & Research* 69(6):903–911.
77. Kuemmerle-Deschner J, Rothenbacher D, Walker U, Tilson H, Hoffman H, Hawkins P. (2011)  $\beta$ -Confident-registry: aiming to be largest-ever studied cohort of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) patients. Study design and baseline characteristics. *Pediatr Rheumatol Online J* 9(Suppl 1):P16.
78. b-Confident-registry: aiming to be largest-ever studied cohort of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) patients. Study design and baseline characteristics. NOVARTIS Dostęp: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0001-0100/0071-beoplan.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0001-0100/0071-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=2).
79. Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, Poll T van der, Noviello S, Levy J, Vritzali E, Hoffman HM, Kuemmerle-Deschner JB, CACZ885D2401 Study Investigators. (2021) Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the  $\beta$ -Confident Registry. *RMD Open* 7(2):1–8.
80. Kuemmerle-Deschner J, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weißbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C, Horneff G, Benseler S. (2016) Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology* 55:689–696.
81. Elmi A, Wynne K, Cheng L, Eleftheriou D, Lachmann H, Hawkins P, Brogan P. (2019) Retrospective case series describing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a vial-sharing programme for canakinumab treatment for paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome. *pediatric Rheumatology* 17(36):1–7.
82. Çakan M, Karadağ ŞG, Ayaz NA. (2020) Canakinumab in colchicine resistant familial Mediterranean fever and other pediatric rheumatic diseases. *Turk J Pediatr* 62(2):167–174.
83. Yazılıtaş F, Özdel S, Simsek D, Baglan E, Bülbül M. (2019) The Effect of Canakinumab Treatment on the Inflammatory Markers in Children with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. *Iran J Pediatr* 29(4):e84652.
84. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, Ozturk M, Goker B, Tufan A, Haznedaroglu S. (2020) Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients. *J Clin Rheumatol* 26:7–13.
85. Gülez N, Makay B, Sözeri B. (2020) Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial Mediterranean fever patients. *Modern Rheumatology* 30(1):166–171.
86. Kışla Ekinci R, Balci S, Dogruel D, Altintas D, Yilmaz M. (2019) Canakinumab in Children with Familial Mediterranean Fever: A Single-Center, Retrospective Analysis. *Pediatric Drugs* 21:389–395.
87. Berdeli, Senol O, Talay G, Department of Pediatric Rheumatology, Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey, Department of Pediatric Rheumatology, Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey, Department of Pediatric Rheumatology, Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey. (2019) Treatment of familial mediterranean fever with canakinumab in patients who are unresponsive to colchicine. *Eur J Rheumatol* 6(2):82–85.
88. Laskari K, Boura P, Dalekos G, Garyfallos A, Karokis D, Pikazis D, Settas L, Skaranatavos G, Tsitsami E, Sfikakis P. (2017) Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *The Journal of Rheumatology* 44(1):102–109.
89. Yildirim T, Yilmaz R, Saglam A, Uzerk-Kibar M, Jabrayilov J, Erdem Y. (2021) Baseline renal functions predict the effect of canakinumab on regression of proteinuria in patients with familial Mediterranean fever. *Nefrología* 41(6):632–639.
90. Yücel BB, Aydog O, Nalcacioglu H, Yilmaz A. (2021) Effectiveness of Canakinumab Treatment in Colchicine Resistant Familial Mediterranean Fever Cases. *Front. Pediatr.* 9:710501.

91. Sözeri B, Sönmez H, Karadağ Ş, Bağlan E, Öztürk K, Çakan M, Demir F, Otar Yener G, Özdel S, Aktay Ayaz N. (2021) The feasibility of withdrawing canakinumab in paediatric colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 39 (Suppl. 132):S118–S123.
92. Karabulut Y, Gezer HH, Duruöz MT. (2022) Canakinumab is effective in patients with familial Mediterranean fever resistant and intolerant to the colchicine and/or anakinra treatment. *Rheumatol Int* 42(1):81–86.
93. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddart N, Couloignier V, Pinto G, Pagnier A, Bodemer C, Bodaghi B, Tardieu M, Prieur AM, Quartier P. (2010) 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* 62(1):258–267.
94. Mehr S, Allen R, Boros C, Adib N, Kakakios A, Turner PJ, Rogers M, Zurynski Y, Singh-Grewal D. (2016) Cryopyrin-associated periodic syndrome in Australian children and adults: Epidemiological, clinical and treatment characteristics. *J Paediatr Child Health* 52(9):889–895.
95. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, Cattalini M, Tommasini A, Zulian F, Ventura A, Martini A, Gattorno M. (2010) Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr* 157(2):310–315.e1.
96. Marko L, Shemer A, Lidar M, Grossman C, Druyan A, Livneh A, Kivity S. (2021) Anakinra for colchicine refractory familial Mediterranean fever: a cohort of 44 patients. *Rheumatology* 60(6):2878–2883.
97. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. (2021) Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. *Rheumatology (Oxford)* 60(5):2327–2332.
98. Sargin G, Kose R, Senturk T. (2019) Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis. *Sao Paulo Med J* 137(1):39–44.
99. Pecher A-C, Igney-Oertel A, Kanz L, Henes J. (2017) Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra in patients unresponsive to colchicine. *Scand J Rheumatol* 46(5):407–409.
100. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, Savey L, Rivière E, Martin Silva N, Aouba A, Amselem S, Rabant M, Grateau G, Giurgea I, Georgin-Lavialle S. (2021) Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 60(12):5775–5784.
101. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. (2020) The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front. Immunol.* 11:971.
102. Jeyaratnam J, Frenkel J. (2020) Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Front. Immunol.* 11:1150.
103. Kacar M, Savic S, Hilst JC van der. (2020) The Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab in the Treatment of Familial Mediterranean Fever: A Systematic Review of the Literature. *JIR Volume* 13:141–149.
104. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. (2020) A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 59(10):2711–2724.
105. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. (2020) Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open* 6(2):e001227.
106. Menon SG, Efthimiou P. (2018) Tumor necrosis factor-associated periodic syndrome in adults. *Rheumatol Int* 38(1):3–11.
107. Haviv R, Hashkes PJ. (2016) Canakinumab investigated for treating familial Mediterranean fever. *Expert Opinion on Biological Therapy* 16(11):1425–1434.
108. Hilst J van der, Moutschen M, Messiaen P, Lauwerys B, Vanderschueren S. (2016) Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *BTT75*.
109. Ozgur A, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. (2013) Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Familial Mediterranean Fever. *The American Journal of the Medical Sciences* 346(2):137–141.
110. Soriano A, Verecchia E, Afeltra A, Landolfi R, Manna R. (2013) IL-1 $\beta$  Biological Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Clinic Rev Allerg Immunol* 45(1):117–130.
111. Haar N ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, i in. (2013) Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 72(5):678–685.
112. Kostjukoviits S, Kalliokoski L, Antila K, Korppi M. (2015) Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. *Eur J Pediatr* 174:707–714.
113. Arostegui JI, Anton J, Calvo-Penedes I, Robles A, Speziale A, Joubert Y, Junge G, Yagüe J. Long-term Efficacy and Safety of Canakinumab in Active Hyperimmunoglobulinemia D with Periodic Fever Syndrome. *Selection of Abstracts From NCE 2016; styczeń 2018; Section on Advances in Therapeutics and Technology Program*,270–270.

114. Interactive Drug Analysis Profile - Anakinra. MHRA Dostęp: [https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK\\_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK\\_NON\\_000179542162.zip&agency=MHRA](https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000179542162.zip&agency=MHRA) (5.11.2021).
115. Interactive Drug Analysis Profile - Canakinumab. MHRA Dostęp: [https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK\\_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK\\_NON\\_000405561728.zip&agency=MHRA](https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000405561728.zip&agency=MHRA) (5.11.2021).
116. Komunikat ANA URPL. URPL Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/tytu%C5%82-komunikatu-anakinra-kineret-100-mg-i-100-mg067-ml-roztw%C3%B3r-do-wstrzykiwa%C5%84-w-ampu%C5%82ko-strzykawce> (10.3.2021).
117. EMA. Public statement on the increased risk of serious infection and neutropenia in patients treated concurrently with Kineret (anakinra) Enbrel (etanercept) EMA. EMA Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/public-statement-increased-risk-serious-infection-neutropenia-patients-treated-concurrently-kineret> (11.3.2021).
118. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 26-29 October 2020. EMA Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-october-2020> (11.3.2021).
119. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 29 November-02 December 2021. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf) (1.6.2022).
120. (2022) PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 November-2 December 2021 PRAC meeting. EMA/PRAC/683817/2021. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-november-2-december-2021-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-november-2-december-2021-prac-meeting_en.pdf) (3.6.2022).
121. Research C for DE and. (2019) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) FDA. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (11.3.2021).
122. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard - FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard | Arkusze - Qlik Sense. Dostęp: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> (5.11.2021).
123. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (11.3.2021).
124. Postępski J, Opoks-Winiarska V, Olesińska E. (2009) Zespoły gorączek nawrotowych i cyklicznych. *Przegląd Reumatologiczny* 26(2):6–7.
125. Goldsmith. (2010) Zespoły gorączek nawrotowych Periodic Fever Syndrome wersja polska. *Pediatrics po Dyplomie* 14(5):43–51.
126. Ahmadinejad Z, Mansouri S, Ziaee V, Aghighi Y, Moradinejad M-H, Fereshteh-Mehregan. (2014) Periodic Fever: A Review on Clinical, Management and Guideline for Iranian Patients-Part II. *Iran J Pediatr* 24(3):229–240.
127. Opoka-Winiarska V, Postępski J, Olesińska E. (2009) Zespoły autozapalne zależne od białka kriopiryny. *Przegląd Reumatologiczny* 5(28):3–6.
128. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, Hernández-Rodríguez J. (2020) Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front. Immunol.* 11:865.
129. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, Rösen-Wolff A, Erbis G, Prelog M, Brunner J, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. (2020) Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol* 18(1):17.
130. Nigrovic PA. (2021) Cryopyrin-associated periodic syndromes and related disorders Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS). *UpToDate* (8.11.2021).
131. Terrier MTRA, Bernardo WM, Len CA, Silva CAA da, Magalhães CMR de, Sacchetti SB, Ferriani VPL, Piotto DGP, Cavalcanti A de S, Moraes AJP de, Sztajn bok FR, Oliveira SKF de, Campos LMA, Bandeira M, Santos FPST, i in. (2016) Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies - CAPS). *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 56(1):44–51.
132. Haar NM ter, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, i in. (2015) Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 74(9):1636–1644.
133. (2017) ChPL Ilaris (kanakinumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_en.pdf) (2.3.2021).
134. ChPL Kineret (anakinra). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf) (2.3.2021).



## 13. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS – wersja pierwotna .....	18
Tabela 2.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS – wariant pełny, ostateczny .....	19
Tabela 3.	Lista badań RCT włączonych do analizy .....	28
Tabela 4.	Lista badań nRCT włączonych do analizy .....	28
Tabela 5.	Lista badań RWD włączonych do analizy.....	29
Tabela 6.	Lista przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	30
Tabela 7.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla KAN i ANA w skali Cochrane (RoB2).....	37
Tabela 8.	Charakterystyka badań RCT .....	38
Tabela 9.	Skrócona charakterystyka badań nRCT .....	45
Tabela 10.	Skrócona charakterystyka badań RWD oceniających skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA.....	49
Tabela 11.	Skrócona charakterystyka badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa KAN.....	54
Tabela 12.	Skrócona charakterystyka badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa ANA.....	56
Tabela 13.	Całkowita odpowiedź na leczenie KAN w 1 części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – pojedyncze podanie leku [9].....	57
Tabela 14.	Zaostrzenie choroby w 2. części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9].....	57
Tabela 15.	Aktywność choroby oraz objawy w ocenie lekarza i pacjenta na koniec 2. części badania REMITTER u chorych z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9].....	58
Tabela 16.	Aktywność choroby oraz objawy w ocenie lekarza i pacjenta na zakończenie badania REMITTER u chorych z CAPS [9].....	59
Tabela 17.	Zmiany narządowe w badaniu REMITTER u chorych z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [12, 14].....	59
Tabela 18.	Poziom markerów zapalnych w 2. części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9, 11].....	60
Tabela 19.	Poziom markerów zapalnych na zakończenie badania REMITTER u pacjentów z CAPS [9] .....	60
Tabela 20.	Ocena jakości życia dorosłych pacjentów z CAPS przyjmujących KAN w badaniu REMITTER [10].....	62
Tabela 21.	Ocena jakości życia pediatrycznych pacjentów z CAPS przyjmujących KAN w badaniu REMITTER [10].....	62
Tabela 22.	Profil bezpieczeństwa w badaniu REMITTER (populacja CAPS).....	63
Tabela 23.	Normalizacja wskaźnika wyjściowego zaostrzenia wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER – porównanie KAN vs PLC [15, 19].....	64
Tabela 24.	Całkowita odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER - porównanie KAN vs PLC [15].....	65
Tabela 25.	Całkowita odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD, TRAPS w badaniu CLUSTER w podgrupach - porównanie KAN vs PLC [15, 20].....	65
Tabela 26.	Zaostrzenie choroby po powtórnej randomizacji pacjentów do KAN i PLC w 3. części badania CLUSTER – faza odstawienia [15].....	66
Tabela 27.	Liczba zaostrzeń choroby u pacjentów z crFMF oraz HIDS/MKD podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18, 21] .....	67
Tabela 28.	Zaostrzenia choroby u pacjentów z crFMF podczas 4. części badania CLUSTER w zależności od skumulowanej dawki KAN – faza otwarta [18].....	67
Tabela 29.	Liczba zaostrzeń choroby u pacjentów z crFMF, którzy nie przyjmowali kolchicyny podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18].....	67
Tabela 30.	Brak lub minimalna aktywność choroby w ocenie lekarza (PGA < 2) wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER - porównanie KAN vs PLC [15].....	68
Tabela 31.	Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby po 16 tyg. leczenia KAN [19].....	68

Tabela 32.	Aktywność choroby w ocenie lekarza (PGA) u pacjentów z crFMF oraz HIDS/MKD w 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18, 21] .....	68
Tabela 33.	Zmiana wskaźnika AIDAI u pacjentów przyjmujących KAN w badaniu CLUSTER [17].....	69
Tabela 34.	Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (AIDAI <9) w badaniu CLUSTER [17].....	70
Tabela 35.	Poziom markerów zapalnych po zastosowaniu terapii KAN w porównaniu do PLC wśród pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER [15].....	71
Tabela 36.	Poziom markerów zapalnych u pacjentów z crFMF na koniec 4. części badania CLUSTER w zależności od skumulowanej dawki KAN – faza otwarta [18] .....	71
Tabela 37.	Jakość życia pacjentów z crFMF, HIDS/MKD oraz TRAPS w badaniu CLUSTER [22].....	74
Tabela 38.	Profil bezpieczeństwa w badaniu CLUSTER – liczba pacjentów ze zdarzeniem [15, 19, 20] .....	75
Tabela 39.	Profil bezpieczeństwa w badaniu CLUSTER – częstość zdarzeń [15] .....	76
Tabela 40.	Profil bezpieczeństwa KAN u pacjentów z crFMF w 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18] .....	77
Tabela 41.	Profil bezpieczeństwa KAN u pacjentów z HIDS/MKD w 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [21].....	78
Tabela 42.	Odpowiedź na leczenie w populacji crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24].....	78
Tabela 43.	Liczba ataków u pacjentów z crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24].....	79
Tabela 44.	Poziom markerów zapalnych wśród pacjentów z crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24].....	80
Tabela 45.	Jakość życia pacjentów z crFMF w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24].....	81
Tabela 46.	Profil bezpieczeństwa w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24] .....	81
Tabela 47.	Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (populacja CAPS) .....	82
Tabela 48.	Zaostrzenie / nawrót choroby u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS).....	83
Tabela 49.	Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (populacja TRAPS) .....	85
Tabela 50.	Czas do uzyskania remisji i zaostrzenia choroby po wycofaniu leczenia u pacjentów z TRAPS leczonych KAN w ramach badań nRCT .....	85
Tabela 51.	Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie / nawrót (populacja HIDS/MKD).....	86
Tabela 52.	Zmiana liczby ataków u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja HIDS/MKD) .....	86
Tabela 53.	Redukcja ataków u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF) .....	86
Tabela 54.	Zmiana liczby ataków u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF) .....	87
Tabela 55.	Aktywności choroby w ocenie lekarza (PGA) u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS) .....	87
Tabela 56.	Odsetek pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT, u których zaobserwowano zmianę nasilenia objawów choroby (populacja CAPS: NOMID).....	88
Tabela 57.	Aktywności choroby w ocenie lekarza (PGA) u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja TRAPS) .....	89
Tabela 58.	Kontrola objawów chorobowych u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja HIDS/MKD).....	89
Tabela 59.	Kontrola objawów chorobowych w ocenie lekarza u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF).....	90
Tabela 60.	Nasilenie ataków crFMF w ocenie u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFM) .....	90
Tabela 61.	Ocena słuchu w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN (populacja CAPS).....	91
Tabela 62.	Ocena wzroku w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN (populacja CAPS).....	92
Tabela 63.	Ocena OUN w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN (populacja CAPS).....	92

Tabela 64.	Zmiana poziomu leukocytów/białek w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS).....	93
Tabela 65.	Odsetek pacjentów, u których poziom CRP i SAA po terapii KAN mieścił się w granicach normy (populacja CAPS).....	93
Tabela 66.	Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w badaniach nRCT (populacja CAPS).....	94
Tabela 67.	Odsetek pacjentów, u których poziom CRP i SAA po terapii KAN mieścił się w granicach normy (populacja TRAPS).....	95
Tabela 68.	Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja TRAPS).....	95
Tabela 69.	Odsetek pacjentów, u których poziom CRP i SAA po terapii KAN mieścił się w granicach normy (populacja HIDS/MKD).....	96
Tabela 70.	Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja HIDS/MKD).....	96
Tabela 71.	Zmiana stężenia CRP i SAA u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja crFMF).....	96
Tabela 72.	Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja CAPS).....	97
Tabela 73.	Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja TRAPS).....	98
Tabela 74.	Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (pacjenci z HIDS/MKD).....	98
Tabela 75.	Jakość życia u pacjentów leczonych KAN w ramach badań nRCT (populacja z crFMF).....	99
Tabela 76.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych KAN.....	100
Tabela 77.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła kliniczna i laboratoryjna odpowiedź na leczenie ANA (populacja CAPS).....	105
Tabela 78.	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano remisję choroby po terapii ANA (populacja CAPS: NOMID).....	105
Tabela 79.	Zmiana nasilenia objawów choroby u pacjentów leczonych ANA w badaniach nRCT (populacja CAPS: NOMID).....	106
Tabela 80.	Odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak objawów choroby na podstawie DSSS (populacja CAPS: FCAS).....	107
Tabela 81.	Ocena słuchu w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja CAPS: NOMID).....	107
Tabela 82.	Ocena wzroku w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja CAPS: NOMID).....	108
Tabela 83.	Ocena parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja NOMID).....	109
Tabela 84.	Wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów leczonych ANA w ramach badań nRCT (populacja NOMID).....	109
Tabela 85.	Zmiana poziomu CRP i SAA u pacjentów leczonych ANA w badaniach nRCT (populacja CAPS).....	110
Tabela 86.	Odsetek, u których poziom CRP i SAA po terapii ANA mieścił się w granicach normy (populacja FCAS).....	110
Tabela 87.	Jakość życia u pacjentów leczonych ANA w ramach badań nRCT (populacja CAPS).....	111
Tabela 88.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach eksperymentalnych (nRCT) u pacjentów leczonych ANA (populacja CAPS).....	112
Tabela 89.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja CAPS).....	114
Tabela 90.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja TRAPS).....	116
Tabela 91.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja HIDS/MKD).....	117
Tabela 92.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF).....	119
Tabela 93.	Aktywności choroby w ocenie lekarza (PGA) w badaniu RWD oceniającym KAN i ANA (populacja CAPS).....	120
Tabela 94.	Zmiana aktywności choroby w badaniu RWD oceniającym KAN i ANA (populacja CAPS: MWS).....	121
Tabela 95.	Liczba dni z gorączką w trakcie ataków w badaniu RWD oceniającym KAN i ANA (populacja HIDS/MKD).....	121
Tabela 96.	Zmiana częstości ataków chorobowych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF).....	122

Tabela 97. Zmiana nasilenia choroby w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF).....	123
Tabela 98. Wystąpienie powikłań odległych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja TRAPS).....	125
Tabela 99. Wystąpienie powikłań odległych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF) .....	125
Tabela 100. Odsetek pacjentów leczonych KAN lub ANA z CRP / SAA w normie (populacja CAPS) .....	126
Tabela 101. Poziom markerów zapalnych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja MWS).....	127
Tabela 102. Uzyskanie prawidłowych wartości CRP w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja HIDS/MKD).....	128
Tabela 103. Poziom markerów zapalnych w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF) .....	128
Tabela 104. Ocena jakości życia u pacjentów leczonych KAN lub ANA w badaniach RWD (populacja crFMF powikłana amyloidozą).....	130
Tabela 105. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach RWD oceniających KAN i ANA.....	131
Tabela 106. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach RWD oceniających KAN.....	135
Tabela 107. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu β-CONFIDENT (≥2 zdarzenia u pacjentów z CAPS) [77–79] .....	147
Tabela 108. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach RWD oceniających ANA.....	150
Tabela 109. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu KAN i ANA (MHRA stan do 30.09.2021 r.).....	153
Tabela 110. Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu KAN i ANA raportowanych w systemie FEARS (stan do 30.06.2021 r.).....	155
Tabela 111. Liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ANA i KAN raportowana w VigiBase (stan na 05.11.2021 r.).....	156
Tabela 112. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych .....	159
Tabela 113. Kluczowe wyniki badań RCT dla KAN i ANA (względem PLC) .....	167
Tabela 114. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej.....	173



## 14. Spis wykresów i rysunków

### Wykresy

Wykres 1. Średni wynik wzmocnienia ślimaka w badaniu MRI w zależności od czasu u pacjentów leczonych ANA (Sibley 2012) [48].....	108
--	-----

### Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA .....	27
Rysunek 2. Schemat badania REMITTER .....	33
Rysunek 3. Schemat badania CLUSTER.....	35
Rysunek 4. Pacjenci bez zaostrzenia choroby w 2. części badania REMITTER u pacjentów z CAPS – faza odstawienia, porównanie KAN vs PLC [9] .....	58
Rysunek 5. Poziom CRP podczas wszystkich części badania REMITTER u pacjentów z CAPS [9] .....	61
Rysunek 6. Poziom SAA podczas wszystkich części badania REMITTER u pacjentów z CAPS [9] .....	61
Rysunek 7. Zmiana jakości życia pacjentów z CAPS, mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36 w badaniu REMITTER [10].....	63
Rysunek 8. Zmiana wskaźnika AIDA w ciągu 40 tyg. terapii KAN w badaniu CLUSTER [17].....	70
Rysunek 9. Mediana poziomu CRP u pacjentów z crFMF podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [18] .....	72
Rysunek 10. Mediana poziomu SAA podczas 4 części badania CLUSTER u pacjentów z crFMF – faza otwarta [18].....	72
Rysunek 11. Mediana poziomu CRP u pacjentów z HIDS/MKD podczas 4. części badania CLUSTER – faza otwarta [21].....	73
Rysunek 12. Mediana poziomu SAA podczas 4 części badania CLUSTER u pacjentów z HIDS/MKD – faza otwarta [21].....	73
Rysunek 13. Czas do 4. ataku choroby w badaniu Ben-Zvi 2017 dla porównania ANA vs PLC [24] .....	80
Rysunek 14. Ocena jakości życia wg CHQ-PF 50 u pacjentów z CAPS (badanie Caorsi 2013) [56] .....	129