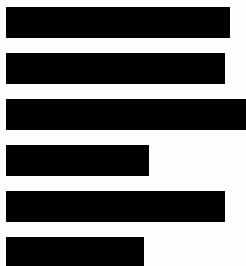


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



KANAKINUMAB (ILARIS) 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 text block]

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

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

[Redacted text block]

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 text block]

Spis treści

1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja i klasyfikacja	10
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Etiopatogeneza	13
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....	14
2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.6. Obciążenie chorobą	17
2.7. Leczenie.....	18
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	21
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	25
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	25
4.2. Program lekowy B.86	37
4.3. Rekomendacje finansowe	39
4.3.1. KAN.....	39
4.3.2. ANA.....	40
4.4. Projekt programu lekowego dla KAN	41
5. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW	43
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	45
6.1. Populacja	45
6.2. Interwencja.....	45
6.3. Komparatory.....	45
6.4. Punkty końcowe	46
6.5. Metodyka.....	47
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORA	49
7.1. KAN (Ilaris).....	49
7.2. ANA (Kineret).....	55
8. BIBLIOGRAFIA	62

9. SPIS TABEL	66
10. SPIS RYSUNKÓW	67

Indeks skrótów

AIDAI	Wskaźnik aktywności chorób autozapalnych (<i>Auto-Inflammatory Diseases Activity Index</i>)
ANA	Anakinra
AOSD	Choroba Still'a u dorosłych (<i>Adult-Onset Still's Disease</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAPS	Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>)
CINCA	Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (<i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i>)
crFMF	Oporna na kolchicynę rodzinna gorączka śródziemnomorska (<i>colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (<i>C Reactive Protein</i>)
DGRh	Niemieckie Towarzystwo Reumatologii (<i>niem. Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie</i>)
DMARD	Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
FCAS	Indukowany zimnem zespół autoimmunologiczny (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>)
FCU	Rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (<i>Familial Cold Urticaria</i>)
FMF	Rodzinna gorączka śródziemnomorska (<i>Familial Mediterranean Fever</i>)
GKJR	Niemieckie Towarzystwo Reumatologii Pediatricznej (<i>niem. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)

HIDS	Zespół hiperimmunoglobulinemii D (<i>Hyperimmunoglobulinemia D syndrome</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia
IL-1	Interleukina 1
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności Opieki Zdrowotnej (<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
KAN	Kanakinumab (<i>Canakinumab</i>)
MKD	Niedobór kinazy mewalonowej (<i>Mevalonate kinase deficiency</i>)
MWS	Zespół Muckle'a-Wellsa (<i>Muckle-Wells Syndrome</i>)
NICE	Agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOMID	Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (<i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>)
NORD	Organizacja zrzeszająca pacjentów z chorobami rzadkimi (<i>National Organization for Rare Disorders</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFAPA	Zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych (<i>Periodic Fever with Aphthous Pharyngitis Adenitis</i>)
PGA	Ogólna ocena lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>)
PPGA	Ogólna ocena pacjenta/opiekuna (<i>Patient's/Parent's Global Assessment</i>)
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	Surowiczy amyloid A
SHARE	Centrum dostępu do informacji dla reumatologii pediatrycznej w Europie (<i>Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe</i>)
SJIA	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (<i>Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis</i>)

SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TRAPS	Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (<i>TNF Receptor Associated Periodic Syndrome</i>)
uMIZS	Uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
ZGN	Zespół Gorączek Nawrotowych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem kanakinumabu (KAN, preparat Ilaris) 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*).

Wniosek dotyczy finansowania KAN w ramach programu lekowego (PrL) B.86.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego KAN oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania KAN oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,

6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać KAN w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie KAN ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Pojęcie **choroby autozapalne** zostało po raz pierwszy wprowadzone w 1999 roku. Zgodnie z pierwszą definicją choroba autozapalna określona była jako schorzenie, w którym występuje pozornie niesprowokowany stan zapalny bez wysokiego miana przeciwciał i specyficznych antygenowo limfocytów T. Jedenaście lat później definicja ta została zmodyfikowana. Aktualnie choroby autozapalne, określane są jako nieprawidłowo nasilony stan zapalny mediowany głównie przez komórki i cząsteczki wrodzonego układu odpornościowego, zależny od predyspozycji osoby chorej [1]. W kategorii chorób autozapalnych znajduje się obecnie ponad 40 jednostek chorobowych [2]. Ze względu na etiologię choroby autozapalne dzieli się na choroby dziedziczne monogenowo oraz choroby wieloczynnikowe i wielogenowe. Niekiedy nie da się jednoznacznie skategoryzować danej jednostki chorobowej jako choroba autozapalna lub autoimmunologiczna, gdyż w jej przebiegu obserwuje się oba mechanizmy patofizjologiczne (Rysunek 1) [1, 3].

Zespoły gorączek nawrotowych (ZGN) to heterogenna grupa rzadkich chorób autozapalnych. ZGN charakteryzują 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 [4].

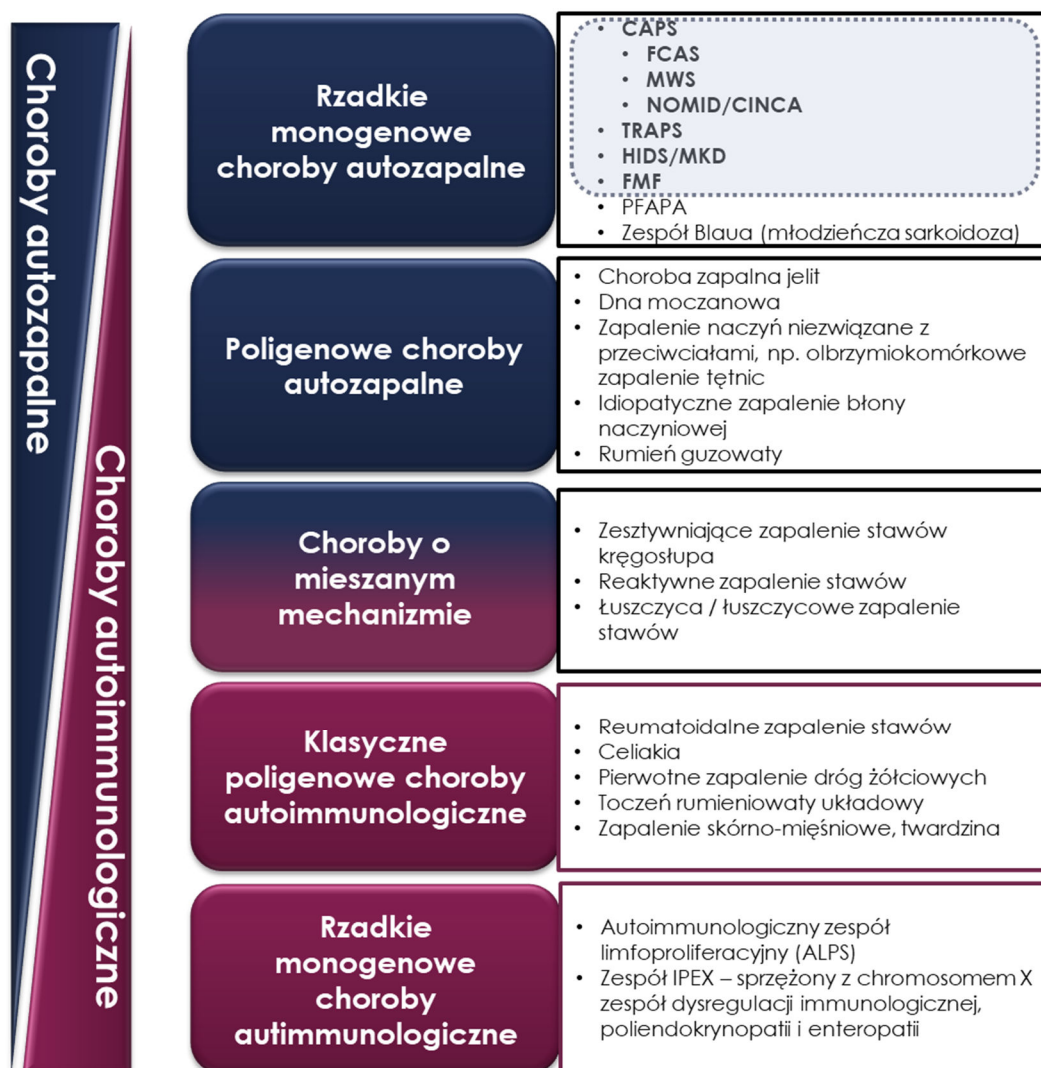
Niniejsza analiza dotyczy wybranych ZGN. Należą one do tzw. „klasycznych” chorób autozapalnych, dziedziczonych monogenowo, i obejmują:

- CAPS, do których zalicza się:
 - FCAS;
 - MWS;
 - NOMID/CINCA,
- HIDS/MKD,
- TRAPS,
- FMF.

Klasyfikacja ICD-10

- **E85** – amyloidoza (skrobawica),
- **R50.9** – gorączka, nieokreślona,
- **D89.8** – inne określone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych niesklasyfikowane gdzie indziej,
- **D89.9** – nieokreślone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych.

Rysunek 1.
Klasyfikacja chorób autozapalnych i autoimmunologicznych [3]



Przedstawiono tylko niektóre z szerokiego spektrum chorób autozapalnych i autoimmunologicznych. Niebieską ramką oznaczono zespoły uwzględnione w niniejszej analizie. PFAPA – zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych (ang. *Periodic Fever with Aphthous Pharyngitis Adenitis*).

2.2. Epidemiologia

Dane światowe

W ciągu ostatnich 20 lat wzrosła świadomość istnienia chorób autozapalnych, przez co zwiększyła się ich rozpoznawalność, jednak z uwagi na bardzo małą liczebność pacjentów nie są znane dokładne dane dotyczące ich rozpowszechnienia i zapadalności. ZGN należą do chorób rzadkich.

Najczęściej występującą dziedziczną monogenową chorobą autozapalną na świecie jest FMF [2]. Zgodnie z danymi orpha.net, jej rozpowszechnienie w populacji ogólnej szacuje się na 1–5 pacjentów na 10 000 osób. Pozostałe zespoły występują z częstością 1–5 (CAPS, HIDS/MKD) do 1–9 (TRAPS)

na 1 mln osób. W przypadku niektórych ZGN obserwuje się predysponowane grupy etniczne, w których dana choroba diagnozowana jest częściej niż w populacji ogólnej (Tabela 1) [5–7].

Tabela 1.
Rozpowszechnienie analizowanych ZGN [5–7]

Zespół	Predysponowane grupy etniczne	Rozpowszechnienie
CAPS	FCAS	Europejczycy
	MWS	Mieszkańcy Europy Północnej
	NOMID/ CINCA	Wszystkie grupy etniczne
		Łącznie 5 / 1 000 000
TRAPS	Początkowo Irlandczycy i Szkoci, obecnie na całym świecie	1–9 / 1 000 000
HIDS/MKD	Francuzi, Duńczycy, inne narodowości Europejskie	1–5 / 1 000 000
FMF	Ormianie, Arabowie, Turcy, Włosi, Żydzi	1–5 / 10 000

Dane dotyczące pacjentów z chorobami autozapalnymi zbierane są w rejestrach, z których największym jest rejestr Eurofever. Dane w rejestrze zbierane są od 2009 roku z kilkuset ośrodków z całego świata [8]. Najaktualniejsze informacje z rejestru Eurofever pochodzą z publikacji Finetti 2018, przedstawiającej dane po około 10 latach istnienia rejestru, w której uwzględniono 4046 pacjentów z 62 krajów z różnymi chorobami autozapalnymi. Łącznie w rejestrze zareportowano 1849 pacjentów z przedmiotowymi ZGN, w tym 1078 z FMF, 296 z CAPS, 204 z HIDS/MKD oraz 271 z TRAPS (Tabela 2) [9].

Tabela 2.
Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w rejestrze Eurofever (Finetti 2018) [9]

Zespół	Liczba pacjentów	Mężczyźni / kobiety	Europa Zachodnia	Europa Wschodnia ^a	Wschodnio-południowa część Morza Śródziemnego	Pozostałe kraje
CAPS	296	145 / 151	239	27	13	17
TRAPS	271	138 / 133	238	25	4	4
HIDS/MKD	204	92 / 112	175	17	5	5
FMF	1078	561 / 517	540	120	290	128

a) Uwzględniono również dane polskich pacjentów.

Dane polskie

Dokładna liczba chorych z ZGN w Polsce nie jest znana. Według najnowszej publikacji Wolska-Kuśnierz i Więsik-Szewczyk z 2021 r., w Polsce jak dotąd rozpoznano i potwierdzono genetycznie co najmniej 24 pacjentów z zespołem TRAPS, wśród nich 17 osób stanowiły dzieci a 7 dorośli. Z rozpoznaniem CAPS aktualnie leczonych jest 8 pacjentów pediatrycznych oraz 11 dorosłych. Zespół MKD, w latach 1999–2020, rozpoznano u 7 pacjentów pediatrycznych. Z kolei w przypadku FMF opieką pediatryczną objętych jest 11 pacjentów, zaś opieką internistyczną 4 chorych (Tabela 3).

Należy podkreślić, że wciąż duży odsetek chorych nie jest diagnozowany, stąd liczba pacjentów z ZGN w Polsce jest prawdopodobnie większa [10].

W literaturze naukowej nie odnaleziono informacji na temat wskaźników rozpowszechnienia i zapadalności na ZGN w populacji polskiej.

Tabela 3.
Liczba zdiagnozowanych pacjentów z poszczególnymi ZGN objętych opieką w Polsce [10]

Zespół	Dzieci	Dorośli	Ogółem
CAPS	8	11	19
TRAPS	17	7	24
HIDS/MKD	7	bd	7
FMF	11	4	15

2.3. Etiopatogeneza

Dokładna etiopatogeneza ZGN nie została jak dotąd poznana. Uważa się, że choroby autozapalne, do których należą ZGN, spowodowane są pierwotnymi zaburzeniami regulacji wrodzonego układu odporności. W przeciwieństwie do chorób autoimmunologicznych nie są związane z obecnością autoprzeciwciał ani limfocytów skierowanych przeciwko własnym antygenom [7, 11].

Przyczyną większości chorób autozapalnych są mutacje genów kodujących białka regulacji odpowiedzi zapalnej, prowadzące do zaburzeń funkcji pierwotnych efektorów i mediatorów wrodzonego układu odporności – granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, komórek NK, czynnika martwicy nowotworów (TNF), interleukiny 1 (IL-1) i IL-12. W chorobach autozapalnych nadmiernemu pobudzeniu bądź deregulacji ulegają inflamasomy – wewnątrzkomórkowe platformy wielobiałkowe, wyzwalamy produkcję IL-1 β . Z kolei nadmierna produkcja IL-1 β powoduje inicjowanie reakcji zapalnej [7, 11, 12].

Zidentyfikowano mutacje warunkujące rozwój poszczególnych analizowanych zespołów gorączek nawrotowych (Tabela 4). W przypadku FMF i HIDS/MKD mutacje dziedziczone są autosomalnie recesywnie, z kolei w przypadku CAPS i TRAPS w sposób autosomalny dominujący [13].

Patogenezę poszczególnych analizowanych zespołów chorobowych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Patogeneza ZGN [13]

Zespół	Mutacja / dziedziczenie	Kodowane białko	Patogeneza
CAPS	<i>NLRP3</i> / autosomalnie dominująco	kriopiryna	Mutacja powoduje zwiększenie funkcji kriopiryny, prowadząc do nadmiernej aktywacji IL-1 β spowodowanej przez indukowaną kriopiryną kapsazę 1.

Zespół	Mutacja / dziedziczenie	Kodowane białko	Patogeneza
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> / autosomalnie dominująco	receptor p55TNF	Zmieniony przepływ wewnątrzkomórkowych receptorów TNF sprzyjający wytwarzaniu reaktywnych form tlenu i późniejszej aktywacji zapalnej inflammasomu NLRP3
HIDS/MKD	<i>MVK</i> / autosomalnie recesywnie	kinaza mewalonowa	Mutacja prowadzi do utraty funkcji kinazy mewalonowej, czego konsekwencją jest zmiana szlaku biosyntezy cholesterolu i izoprenoidów (dokładny patomechanizm nie jest poznany).
FMF	<i>MEFV</i> / autosomalnie recesywnie	piryna	Mutacja powoduje zwiększenie funkcji białka, prowadząc do nadmiernej aktywacji zapalnej wywołanej piryną.

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Rozpoznanie wrodzonych zespołów autozapalnych jest trudne. Nie ma specyficznych algorytmów dotyczących diagnostyki. Diagnostykę przeprowadza się przede wszystkim w oparciu o objawy chorobowe, co następnie potwierdzone jest badaniami genetycznymi.

Do typowych objawów ZGN należą: nawrotowe gorączki, bóle głowy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, bóle brzucha, objawy ze strony oczu, limfadenopatia, zmęczenie i zwiększona drażliwość u dzieci oraz labilność emocjonalna u dorosłych [4, 14]. Inne specyficzne dla danego zespołu objawy chorobowe przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 5; Tabela 6). W przypadku wystąpienia typowych symptomów ZGN powinno się określić poziom markerów zapalnych, w szczególności białka C reaktywnego (CRP, ang. *C Reactive Protein*) oraz surowiczego amyloidu A (SAA). Powiązanie objawów klinicznych charakterystycznych dla choroby autozapalnej z podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego stanowią mocne dowody na obecność ZGN. Rozpoznanie w każdym przypadku powinno się potwierdzić badaniem genetycznym [14].

Tabela 5.
Algorytm diagnostyczny i objawy chorobowe ZGN [7, 14]

Fenotyp kliniczny			
Nawracające epizody gorączki w okresie > 6 mies., charakterystyczne objawy zapalenia, w tym bóle głowy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, bóle brzucha, objawy ze strony oczu, limfadenopatia, zmęczenie i zwiększona drażliwość u dzieci oraz labilność emocjonalna u dorosłych			
CAPS ^a	TRAPS	HIDS/MKD	FMF
<ul style="list-style-type: none"> wysypka pokrzywkopodobna epizody indukowane zimnem/stresem neurosensoryczna utrata słuchu przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych 	<ul style="list-style-type: none"> przedłużające się epizody gorączkowe (>5 dni) wysypka wędrująca zapalenie spojówek i obrzęk okolicy oczodołów bóle mięśniowe pozytywny wywiad rodzinny 	<ul style="list-style-type: none"> plamkowo-grudkowa wysypka bolesne węzły chłonne objawy żołądkowo-jelitowe aftowe zapalenie jamy ustnej zaostżenia indukowane: infekcją, szczepieniem wczesne pojawienie się objawów (przed 1 r.ż.) 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie otrzewnej, opłucnej, osierdzia różopodobna wysypka zapalenie pojedynczych stawów amyloidozą (skrobawica)
Markery zapalenia			
Obecne podczas zaostrzeń oraz w okresach wolnych od objawów: CRP i/lub SAA			

Diagnostyka różnicowa

Infekcje, nowotwory lub choroba autoimmunologiczna, inne wrodzone zaburzenia odporności

Badanie genetyczne

Panel chorób autozapalnych, sekwencjonowanie całego eksomu (badanie WES), sekwencjonowanie całego genomu (badanie WGS)

a) Objawy obserwowane dla poszczególnych zespołów CAPS przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6.
Fenotyp kliniczny poszczególnych zespołów CAPS (FACS, MWS, NOMID/CINCA) [4]

Objaw kliniczny	CAPS		
	FCAS	MWS	NOMID/CINCA
Wyzwalanie zimnem	+	+/-	-
Nawracające gorączki	+	+	+
Pokrzywka	+	+	+
Objawy stawowe	bóle	bóle / zapalenie	bóle / zapalenie / artropatia
Objawy oczne	zapalenie spojówek	zapalenie spojówek / bł. naczyniowej	zapalenie spojówek / bł. naczyniowej / zanik nerwu wzrokowego
Amyloidoza / głuchota	-	+/-	+
Przewlekłe zapalenie opon mózgowych	-	-	+

Diagnostyka FMF, oprócz stwierdzenia typowego obrazu klinicznego, opiera się również na obserwacji reakcji na kolchicynę [4]. W tabeli poniżej (Tabela 7) przedstawiono kryteria diagnostyczne FMF zaproponowane w publikacji Livneh 1997 (na podstawie Postępski 2009 [4]). Do rozpoznania FMF konieczne jest stwierdzenie co najmniej 1 spośród kryteriów większych lub co najmniej 2 kryteriów mniejszych.

Tabela 7.
Kryteria diagnostyczne FMF [4]

Kryteria większe

- Typowe ataki z towarzyszącym zapaleniem otrzewnej
- Typowe ataki z towarzyszącym zapaleniem opłucnej
- Typowe ataki z towarzyszącym zapaleniem stawów (biodra, kolana, łokcia)
- Typowe ataki gorączkowe
- Niepełne ataki ograniczone do objawów brzusznych

Kryteria mniejsze

- Niepełne ataki, w których występuje ból klatki piersiowej
- Niepełne ataki z towarzyszącym zapaleniem jednostawowym
- Wysiłkowe bóle kończyn dolnych
- Dobra reakcja na kolchicynę

Typowy atak – nawrotowe (≥3 epizody o podobnym przebiegu) gorączki (≥38°C) trwające od 12 godzin do 3 dni.
 Niepełny atak – napadowe i nawrotowe bóle niespełniające kryteriów typowego ataku.

Rzadkość występowania choroby i objawy kliniczne charakterystyczne również dla innych schorzeń prowadzą często do opóźnienia w postawieniu prawidłowej diagnozy. Niekiedy pacjenci diagnozowani są po kilkunastu lub nawet kilkudziesięciu latach od momentu wystąpienia pierwszych objawów chorobowych. Potwierdzają to aktualne dane z rejestru Eurofever. Większość chorych w rejestrze stanowią pacjenci, których pierwsze objawy wystąpiły w wieku dziecięcym (<16 r.ż.), jednak aż 12% z nich otrzymało diagnozę dopiero w wieku dorosłym. Według danych z pracy Finetti 2018 mediana opóźnienia diagnozy dla wszystkich uwzględnionych w rejestrze chorób autozapalnych wynosiła 2 lata. Najpóźniej diagnozowany był zespół FCAS (typ FCAS2, jeden z zespołów należących do CAPS, związany z mutacją *NLRP12*) – średnie opóźnienie w diagnostyce wynosiło aż 25 lat. Równie późno diagnozowani byli pacjenci z zespołami CAPS i TRAPS – w przypadku CAPS średnio po 14 latach od wystąpienia pierwszych objawów, zaś TRAPS średnio po 12 latach (Tabela 8) [9].

Tabela 8.
Opóźnienie diagnozy od momentu wystąpienia pierwszych objawów na podstawie danych Eurofever (Finetti 2018) [9]

Zespół	Liczba pacjentów	Średni wiek w chwili pojawienia się pierwszych objawów (zakres)	Średni wiek w chwili diagnozy (zakres)
CAPS	296	5 (0–57)	19 (0–77)
TRAPS	271	9 (0–63)	21 (0–77)
HIDS/MKD	204	2 (0–45)	12 (0–51)
FMF	1078	6 (0–66)	10 (0–72)

2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Pierwsze objawy ZGN mogą pojawiać się już w wieku niemowlęcym (CAPS, HIDS/MKD), przedszkolnym (TRAPS) lub w wieku około 10 lat (FMF; Tabela 9). Jednak niekiedy pacjenci mogą zgłaszać symptomy dopiero w wieku dorosłym. Pierwsze objawy zwykle wiązane są z typowymi dla wieku dziecięcego infekcjami, co wpływa na opóźnienie rozpoznania. Charakterystyczne dla ZGN są nawrotowe, zwykle cykliczne samoograniczające się napady chorobowe. Pomiędzy zaostrzeniami ogólny stan pacjenta jest dobry. Czas trwania zaostrzeń, jak i czas pomiędzy nawrotami może być powtarzalny lub nieprzewidywalny zależny od innych czynników, np. ekspozycji na zimno jak w przypadku FCAS (Tabela 9) [7, 11].

Przebieg i rokowanie różni się w zależności od postaci choroby (Tabela 9). Ryzyko wystąpienia powikłań zależy nie tylko od czynników genetycznych lecz również środowiskowych. Jednym z najcięższych powikłań ZGN jest amyloidoza, inaczej zwana skrobawicą. Opisano ją u wielu pacjentów ze zdiagnozowaną FMF, CAPS oraz TRAPS. Amyloidoza spowodowana jest 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 mogących wystąpić w przebiegu ZGN należą utrata słuchu, utrata wzroku, upośledzenie funkcji poznawczych,

opóźnienie wzrostu, deformacje kości i/lub stawów, osteoporoza. Rokowanie w ZGN zależy przede wszystkim od szybkiego postawienia prawidłowej diagnozy i wdrożenia odpowiedniej terapii [4, 7, 15, 16].

Tabela 9.
Przebieg naturalny i rokowanie poszczególnych ZGN [4, 7, 15, 16]

Zespół	Wiek, w którym pojawiają się objawy	Czas trwania / częstość epizodów	Rokowanie
FCAS	<6 m.ż.	<24 h/objawy indukowane zimnem	Głuchota i amyloidoza zwykle nie są obserwowane.
MWS	do 6 m.ż.	24–48 h / częste czasem niemal stałe	Przebieg choroby jest różny, zmienia się od typowych, powtarzających się ataków do przewlekłego utrzymywania się objawów. Często obserwuje się głuchotę odbiorczą, jednak głównym powikłaniem jest amyloidoza wtórna.
CAPS			
NOMID/CINCA	do 6 m.ż.	stałe	CAPS o najcięższym przebiegu i najgorszym rokowaniu. U dzieci mogą wystąpić zaburzenia wzrostu. Wydolność czynnościowa i jakość życia zależą od ciężkości uszkodzenia stawów, narządu wzroku i słuchu. U prawie wszystkich pacjentów występuje przewlekłe aseptyczne zapalenie opon mózgowych, które może prowadzić do upośledzenia umysłowego. U pacjentów bardzo ciężko dotkniętych chorobą możliwe są przedwczesne zgony.
TRAPS	3 r.ż. (mediana)	dni-tyg. / w nieregularnych odstępach	Rokowanie zależy od obecności amyloidozy, która rozwija się u <25% nieleczonych pacjentów. Ryzyko rozwoju amyloidozy wzrasta u pacjentów z mutacją, wpływającą na aminokwasy cysteiny.
HIDS/MKD	6 m.ż. (mediana)	4–7 dni, co 4–6 tyg.	Rokowanie jest na ogół dobre, amyloidoza występuje bardzo rzadko, a epizody napadowej gorączki zmniejszają się z wiekiem.
FMF	<10 r.ż. (80%)	1–3 dni, co 4–8 tyg.	Głównym powikłaniem FMF jest amyloidoza, która może prowadzić do niewydolności nerek. Nawrotowe epizody zapalenia otrzewnej mogą prowadzić do powstawania zrostów otrzewnowych. U kobiet mogą występować zaburzenia płodności.

2.6. Obciążenie chorobą

Wszystkie analizowane ZGN w sposób negatywny wpływają na jakość życia pacjentów [17–22]. Nawracające ataki chorobowe, często o nieprzewidywalnym przebiegu, w istotny sposób wpływają na funkcjonowanie w społeczeństwie. Złe samopoczucie, gorączka, silny ból ograniczają nie tylko aktywność zawodową i obecność w szkole, lecz również uniemożliwiają niekiedy wykonywanie codziennych czynności. Nie bez znaczenia jest fakt, że diagnoza stawiana jest późno, co wywołuje duży niepokój u rodziców, a niekiedy może prowadzić do niepotrzebnych zabiegów medycznych [23].

Badania przeprowadzone w grupie pacjentów z FMF wskazują, że dzieci z tym zespołem mają obniżoną jakość życia w stosunku do zdrowych rówieśników [21, 22]. FMF w negatywny sposób wpływa na zdrowie fizyczne, psychospołeczne, jak również funkcjonowanie w szkole w młodszych

grupach wiekowych. Ponadto u chorych tych częściej występują stany depresyjne i niepokój w stosunku do zdrowych osób, a na obniżenie nastroju istotny wpływ mają ciężkość choroby oraz częstość występowania zaostrzeń [17]. Pogorszenie jakości życia obserwuje się również u pacjentów z pozostałymi ZGN [18, 19]. W badaniach obejmujących chorych z CAPS, największy negatywny wpływ choroby odnotowano w odniesieniu do oceny zdrowia fizycznego, w tym ogólnej oceny zdrowia, funkcjonowania fizycznego, bólu/dyskomfortu ciała, jak również ograniczenia w pełnieniu ról społecznych. W obrębie CAPS największy negatywny wpływ choroby na jakość życia obserwowano u pacjentów z zespołem NOMID/CINCA [18]. Badania uwzględniające chorych z HIDS/MKD również wskazują, na istotny negatywny wpływ choroby na funkcjonowanie, ogólną percepcję zdrowia i vitalność, jak również autonomię i rozwój społeczny pacjentów. Choroba w istotny sposób ogranicza również możliwość rozwoju zawodowego, czy edukacji. W badaniu Hilst 2008, u 45,8% dzieci stwierdzono pewne opóźnienia w edukacji, 17% nie udało się ukończyć szkoły średniej, 44% utraciło 1 rok edukacji w szkole podstawowej, a 41% w szkole średniej. Wśród dorosłych na HIDS/MKD 34,8% raportowało utratę pracy, na którą wpływ miała choroba, zaś niemal 27% chorych było bezrobotnych [20].

2.7. Leczenie

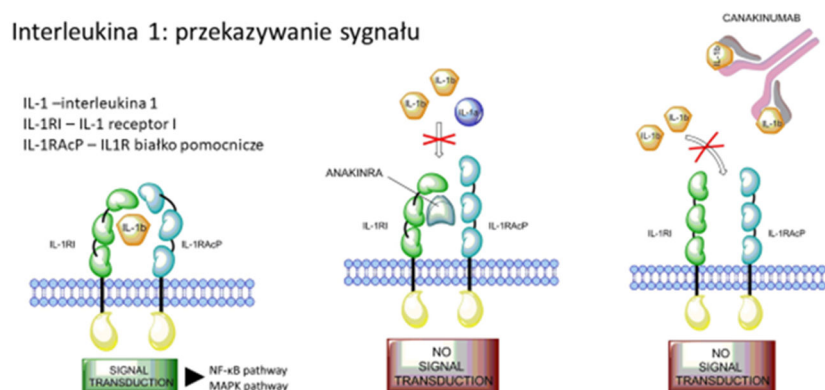
Przed identyfikacją podstawowych mechanizmów patofizjologicznych autozapalnych ZGN możliwości terapeutyczne były ograniczone. U chorych stosowano wyłącznie przeciwzapalne leczenie objawowe, które co prawda łagodziło objawy zapalenia, jednak nie wpływało na podstawowy mechanizm jego wyzwalania i nie zmniejszało częstości zaostrzeń choroby. Stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) w dużych dawkach – powodujące poważne działania niepożądane – oraz leki przeciwreumatyczne, np. metotreksat, które w pewnym stopniu tłumiły objawy [12].

Dopiero poznanie podstawowych patomechanizmów wyzwalających reakcję autozapalną w ZGN – nadmierne wydzielanie IL-1 – przyczyniło się do opracowania skutecznej terapii ukierunkowanej na hamowanie tego szlaku. Aktualnie na terenie Unii Europejskiej w terapii ZGN zarejestrowane są dwa leki będące inhibitorami IL-1 – anakinra (ANA) i KAN [12]. Rilonacept, również będący inhibitorem IL-1, został wycofany z użycia przez Europejską Agencję Leków (EMA). W Polsce pacjenci mają dostęp jedynie do leczenia anakinrą.

W terapii FMF lekiem, który wykazuje wysoką skuteczność, jest również kolchicina. Jej mechanizm działania polega na inhibicji aktywacji inflamasomu pirynowego, aktywującego pre-IL-1 β . Kolchicina jest skuteczna w redukcji ciężkości i częstości zaostrzeń choroby oraz zmniejsza ryzyko rozwoju amyloidozy. Zdarzają się jednak rzadkie przypadki, w których pacjent nie toleruje terapii kolchiciną lub sytuacje, w których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania maksymalnych dawek kolchicyny. U chorych z opornym na leczenie kolchiciną FMF (crFMF) prowadzi się terapię lekami biologicznymi, najczęściej z użyciem ANA lub KAN, które powinny być stosowane w połączeniu kolchiciną [24].

ANA i KAN różnią się właściwościami farmakokinetycznymi i mechanizmem działania (Tabela 10). ANA jest nieglikozylowanym, rekombinowanym, rozpuszczalnym antagonistą receptora IL-1, który poprzez zahamowanie aktywności receptora IL-1 hamuje aktywność zarówno IL-1 α , jak i IL-1 β . Z kolei KAN jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym specyficznie przeciwko IL-1 β , przez co blokuje interakcję IL-1 β z jej receptorami (Rysunek 2) [25, 26]. 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. Na terenie Unii Europejskiej jedynie KAN posiada wskazania rejestracyjne dla wszystkich analizowanych ZGN, natomiast ANA nie została zarejestrowana w leczeniu TRAPS oraz HIDS/MKD [27, 28]. W Stanach Zjednoczonych KAN również posiada rejestrację we wszystkich analizowanych ZGN, zaś ANA posiada rejestrację wyłącznie w terapii NOMID/CINCA [29, 30]. Niemniej w praktyce klinicznej ANA może być przyjmowana poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), we wskazaniach tych jest również aktualnie finansowana w Polsce ze środków publicznych, w ramach programu lekowego (PrL) B.86 [31] (Rozdz. 4).

Rysunek 2.
Mechanizm działania KAN i ANA



Schemat za Galozzi 2018 (zmienione) [25]

Tabela 10.
Porównanie wskazań rejestracyjnych i właściwości farmakokinetycznych ANA i KAN [27, 28]

Cecha	ANA	KAN
Wskazania do stosowania w ZGN		
Wiek	Dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku ≥ 8 miesięcy o m.c. ≥ 10 kg	Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 2 lat
Rodzaj ZGN	<ul style="list-style-type: none"> • CAPS: <ul style="list-style-type: none"> ○ FCAS ○ MWS ○ NOMID/CINCA • FMF 	<ul style="list-style-type: none"> • CAPS: <ul style="list-style-type: none"> ○ FCAS ○ MWS ○ NOMID/CINCA • FMF • TRAPS • HIDS/MKD

Cecha	ANA	KAN
Właściwości farmakokinetyczne		
Czas działania	Krótki $T_{1/2}$ 4 godz.	Długi $T_{1/2}$ 21–28 dni
Biodostępność	95%	66%
Maksimum działania	4–7 godz.	po 7 dniach

3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu autozapalnych ZGN (FMF, CAPS, HIDS/MKD, TRAPS) przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 13 aktualnych opracowań, zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 11). Nie odnaleziono polskich wytycznych.

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 publikacje zawierające rekomendacje dotyczące leczenia FMF – Terreri 2016 [32] i Hentgen 2013 [33].

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia postępowania w autozapalnych ZGN

Baza danych lub nazwa towarzystwa / Pierwszy autor	Rok publikacji (aktualizacji)	Region	Omawiany zespół chorobowy	Metodyka opracowania	Ref.
Kayaalp 2021	2021	Turcja	FMF	Konsensus ekspertów	[34]
Soriano 2020	2020	Europa	CAPS, TRAPS, HIDS / MKD, FMF	Propozycja wytycznych europejskich	[35]
PRO-KIND	2020	Niemcy	CAPS, TRAPS, HIDS / MKD	Wytyczne lokalne	[14]
Jeyaratnam 2020	2020	Europa	HIDS / MKD	Konsensus ekspertów	[36]
UpToDate / Ben-Chetrit	2020*	-	FMF	Zalecenia terapeutyczne oparte o przegląd literatury	[37]
UpToDate / Nigrovic	2021*	-	CAPS, TRAPS	Zalecenia terapeutyczne oparte o przegląd literatury	[38]
UpToDate / Padeh	2019*	-	HIDS / MKD	Zalecenia terapeutyczne oparte o przegląd literatury	[39]
GKJR DGRh	2019	Niemcy	FMF	Wytyczne lokalne	[40]
NORD	2019	USA	TRAPS	Raport lokalnej organizacji pacjenckiej	[41]
EULAR	2016	Europa	FMF	Wytyczne międzynarodowe	[24]
Terreri 2016	2016	Brazylia	CAPS, FMF	Wytyczne lokalne	[32, 42]
SHARE	2015	Europa	CAPS, TRAPS, HIDS / MKD	Wytyczne międzynarodowe	[43]
Ahmadinejad 2014	2014	Iran	CAPS, TRAPS, HIDS / MKD	Wytyczne lokalne	[15]
Hentgen 2013	2013	Francja, Izrael	FMF	Konsensus grupy lekarzy i genetyków z Francji i Izraela	[33]

*Data ostatniej aktualizacji;

GKJR - niemieckie towarzystwo reumatologii pediatrycznej (niem. *Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie*); DGRh – niemieckie towarzystwo reumatologii (niem. *Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie*); NORD – organizacja zrzeszająca pacjentów z chorobami rzadkimi (ang. *National Organization for Rare Disorders*); SHARE – centrum dostępu do informacji dla reumatologii pediatrycznej w Europie (ang. *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*)

Celem terapeutycznym w leczeniu ZGN jest uzyskanie wczesnej i szybkiej kontroli choroby, prewencja uszkodzeń narządów oraz poprawa jakości życia pacjenta [43]. Według wytycznych PRO-KIND należy dążyć do całkowitej remisji choroby, a w przypadku braku możliwości jej uzyskania, należy utrzymywać jak najmniejszą aktywność choroby [14].

We wszystkich omawianych ZGN, w krótkotrwałym leczeniu objawowym, wytyczne rekomendują terapię przeciwzapalną z wykorzystaniem GKS i NLPZ. Terapia NLPZ i GKS pozwala na uzyskanie okresowej poprawy i ustąpienia objawów zapalenia, jednak nie przyczynia się do zmniejszenia częstości nawrotów. Stąd też leczenie NLPZ lub GKS powinno być traktowane wyłącznie jako doraźna terapia uzupełniająca.

W dokumencie Soriano 2020 wymieniane są inne konwencjonalne terapie, w tym talidomid i dapson, dla których istnieją pojedyncze doniesienia naukowe wskazujące na możliwą skuteczność w terapii opornego na leczenie kolchicyną FMF (crFMF). Inne leki przeciwzapalne, immunosupresyjne lub immunomodulujące, takie jak: azatropina, metotreksat, cyklosporyna, leflunomid, mykofenolan mofetylu, sulfasalazyna, statyny, cymedyna i leki przeciwhistaminowe, były stosowane w przeszłości w analizowanych zespołach chorobowych, jednak w większości z niejasnymi lub niesatysfakcjonującymi efektami terapeutycznymi [35].

CAPS

We wszystkich dokumentach w pierwszej linii terapii podtrzymującej CAPS (niezależnie od rodzaju zespołu i wieku pacjenta) rekomendowane jest długoterminowe podawanie leków z grupy inhibitorów IL-1, spośród których wymieniane są: KAN, ANA oraz rilonacept [14, 15, 35, 38, 42, 43]. Wytyczne PRO-KIND u pacjentów z małą aktywnością choroby, dopuszczają terapię doraźną inhibitorami IL-1, jednocześnie podkreślając, że taka sytuacja w praktyce występuje bardzo rzadko, a większość chorych wymaga ciągłego długoterminowego leczenia [14]. Aby zapobiec związanym z chorobą uszkodzeniom narządów, terapię należy rozpocząć najwcześniej jak to jest możliwe.

TRAPS

U chorych z rozpoznaniem TRAPS, zgodnie z odnalezionymi dokumentami, w pierwszej linii rekomendowane jest leczenie KAN lub ANA. W przypadku braku odpowiedzi na terapię KAN lub ANA można rozważyć terapię etanerceptem lub tocilizumabem, dla których istnieją pojedyncze doniesienia naukowe świadczące o skuteczność w tej grupie chorych [14, 15, 35, 38, 41, 43]. Dodatkowo wytyczne SHARE, w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia jednym z inhibitorów IL-1 dopuszczają zmianę terapii na inny lek z tej samej grupy [43].

HIDS/MKD

W zespołach HIDS/MKD rekomendowaną terapią podtrzymującą pierwszej linii są inhibitory IL-1, tj. ANA i KAN. Inne leki biologiczne – z grupy blokerów TNF (etanercept, adalimumab) lub inhibitorów IL-

6 (tocilizumab) – zalecane są w drugiej linii leczenia [14, 15, 35, 36, 39, 43]. Dodatkowo, w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia jednym z inhibitorów IL-1, dopuszcza się zmianę terapii na inny lek z tej samej grupy [43]. W wytycznych irańskich (Ahmadinejad 2014) inhibitory IL-1 umiejscowione są jako terapia skierowana do pacjentów z ciężkimi objawami chorobowymi po niepowodzeniu terapii innymi lekami [15]. W wytycznych SHARE i Jeyaratnam 2020 ciągle, podtrzymująca terapia lekami z grupy inhibitorów IL-1 zalecana jest w szczególności u chorych doświadczających częstych napadów chorobowych i/lub z subklinicznymi objawami zapalenia pomiędzy nawrotami [36, 43]. W wytycznych UpToDate, u pacjentów rzadko doświadczających epizodów chorobowych sugerowana jest krótko trwająca terapia ANA, z kolei u chorych z częstymi i/lub ciężkimi nawrotami lub u pacjentów z amyloidozą zalecana jest terapia podtrzymująca KAN. Alternatywnie u tych chorych może być stosowana ANA, etanercept lub tocilizumab [39].

FMF

We wszystkich odnalezionych wytycznych, w pierwszej linii leczenia FMF, rekomendowana jest terapia kolchicyną niezależnie od częstości i intensywności napadów chorobowych. U osób z FMF opornym na leczenie kolchicyną (crFMF) – doświadczających częstych zaostrzeń choroby pomimo maksymalnych tolerowanych dawek kolchicyny lub u pacjentów z brakiem tolerancji leczenia, zalecana jest terapia inhibitorami IL-1 (KAN, ANA, rilonaceptem) lub lekami z innych grup, tj. etanerceptem, infliksymabem, adalimumabem, tocilizumabem lub tofacitinibem [24, 34, 35, 37, 40]. W wytycznych Hentgen 2013 wskazano, że w pierwszej kolejności należy podać leki o krótkim okresie półtrwania (takie jak ANA), a cząsteczki o dłuższym okresie półtrwania (np. rilonacept, KAN) powinny być rozważone o ile potwierdzono skuteczność podanego wcześniej leku o krótszym okresie półtrwania (siła rekomendacji ekspertów D). W przypadku braku skuteczności leków z grupy inhibitorów IL-1 oraz przy towarzyszącym zajęciu stawów, można rozważyć rozpoczęcie terapii blokerami TNF [33]. Spośród wymienionych leków drugiej linii, preferowaną terapią wskazywaną w wytycznych są leki z grupy inhibitorów IL-1. Leki te powinny być stosowane w połączeniu z kolchicyną [24, 33, 35, 37, 40].

Podsumowanie rekomendacji terapeutycznych wraz z siłą zaleceń przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Podsumowanie zaleceń terapeutycznych w omawianych ZGN (opracowanie własne na podstawie [14, 15, 24, 32–39, 41–43])

ChOROBA	LEK	Badania	Grupa	
CAPS	KAN	Soriano 2020	1B/A	
		PRO-KIND 2020	1B	
		UpToDate 2021		
		Terreri 2016	A,B	
		SHARE 2015	1B	
		Ahmadinejad 2014		
	ANA	Soriano 2020	2A/B	
		PRO-KIND 2020	2A	
		UpToDate 2021		
		Terreri 2016	C	
		SHARE 2015	2A	
		Ahmadinejad 2014		
	Rilonacept*	Soriano 2020	1B/A	
		PRO-KIND 2020	1B	
		UpToDate 2021		
		Terreri 2016	A,B	
		SHARE 2015	1B	
		Ahmadinejad 2014		
HIDS/ MKD	KAN	Soriano 2020	1B/A	
		PRO-KIND 2020	1B	
		Jeyaratnam 2020	1B	
		UpToDate 2019		
		SHARE 2015	3	
		Ahmadinejad 2014		
	ANA	Soriano 2020	2B/C	
		PRO-KIND 2020	2B	
		Jeyaratnam 2020	3C	
		UpToDate 2019	2C	
		SHARE 2015	2B	
		Ahmadinejad 2014		
	II linia	Etanercept	Soriano 2020	4/D
			PRO-KIND 2020	3B
			Jeyaratnam 2020	4D
		Tocilizumab	UpToDate 2019	
			SHARE 2015	3
			Ahmadinejad 2014	
Adalimumab	Soriano 2020	3		
	PRO-KIND 2020	4		
	Jeyaratnam 2020	4D		
Adalimumab	UpToDate 2019			
	SHARE 2015	3		
	SHARE 2015	3		
TRAPS	KAN	Soriano 2020	1B/A	
		PRO-KIND 2020	1B	
		UpToDate 2021	2C	
		NORD 2019		
		SHARE 2015	3	
		Ahmadinejad 2014		
	ANA	Soriano 2020	2B/B	
		PRO-KIND 2020	2B	
		UpToDate 2021	4	
		NORD 2019		
		SHARE 2015	2B	
		Ahmadinejad 2014		
	II linia	Etanercept	Soriano 2020	2B/C
			PRO-KIND 2020	2B
			UpToDate 2021	
		Tocilizumab	NORD 2019	
			SHARE 2015	2B
			Ahmadinejad 2014	
Tocilizumab	Soriano 2020	3		
	UpToDate 2021	4		
	UpToDate 2021	4		
FMF	Kolchicyna	Kayaalp 2021	4	
		Soriano 2020	1B/A	
		EULAR 2016	1B/A	
		UpToDate 2020	1B	
		Terreri 2016		
		Hentgen 2013		
	II linia	KAN	Kayaalp 2021	4
			Soriano 2020	1B/A
			EULAR 2016	
		ANA	UpToDate 2020	
			Hentgen 2013 ^a	
			Kayaalp 2021	4
	ANA	Soriano 2020	2B/B	
		EULAR 2016		
		UpToDate 2020		
		Hentgen 2013 ^a		
		Rilonacept	Soriano 2020	
			EULAR 2016	2B/B
UpToDate 2020				
Rilonacept	Hentgen 2013 ^a			
	Etanercept	Soriano 2020		
		Infliksymab		
Adalimumab				
Tocilizumab				
Tofacitinib				
Soriano 2020		3		

* Rilonacept został wycofany z użycia przez Europejską Agencję Leków (EMA).

1A – dowody z metaanaliz randomizowanych badań kontrolnych (RCT); 1B- przynajmniej jedno RCT; 2A – przynajmniej jedna kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji / PRO-KIND: przegląd systematyczny badań kohortowych; 2B – przynajmniej jedno badanie quasi-eksperymentalne / kohortowe; 3 – badania obserwacyjne; 4 – opinie ekspertów klinicznych, opisy przypadków

Terreri 2016: A – dowody z badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych o wysokiej spójności wyników; B - dowody z badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych o niskiej spójności wyników; C – opisy przypadków; D – opinie ekspertów klinicznych.

a) w przypadku oporności na kolchicynę, w pierwszej kolejności zalecono stosowanie inhibitorów IL-1 o krótszym okresie półtrwania np. ANA, dopiero w dalszej kolejności, gdy potwierdzona zostanie skuteczność ANA, wskazano na podanie rilonaceptu lub KAN.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w krótkotrwałej, doraźnej terapii objawów chorobowych ZGN pacjenci mogą otrzymywać NLPZ i/lub GKS. Zarówno leki z grupy NLPZ (np. ketoprofen, naproksen, diklofenak, ibuprofen), jak i GKS (betametazon, deksametazon, fludrokortyzon, hydrokortyzon, metylprednizolon, prednizolon) są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu A obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. (Tabela 13) [44]. Leki z tych grup mogą być stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, które często obejmują ogólnie leczenie objawów bólowych, zapalenia i gorączki – stąd w zależności od szczegółowego wskazania, mogłyby uzyskać refundację u pacjenta chorego na ZGN [45]. W leczeniu przeciwbólowym, spoza NLPZ, może być stosowany ponadto tramadol i tramadol w połączeniu z paracetamolem – terapie objęte refundacją [45].

Leczenie za pomocą NLPZ czy GKS stanowi jedynie terapię uzupełniającą, natomiast w terapii podtrzymującej umożliwiającej redukcję częstości objawów chorobowych w większości zespołów rekomenduje się leczenie biologiczne, głównie inhibitory IL-1. W przypadku zespołu FMF, pierwsza linia leczenia obejmuje natomiast terapię kolchicyną (nieobjęta refundacją) – leki biologiczne z grupy inhibitorów IL-1 są zalecane w kolejnych liniach leczenia, w przypadku stwierdzenia crFMF. Spośród leków biologicznych wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej jedynie ANA jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. Lek refundowany jest w ramach PrL B.86: Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, R89.8, D89.9) (Tabela 12). Inne wskazywane w dokumentach wytycznych leki biologiczne, m.in. KAN, etanercept, adalimumab, tocilizumab, nie są refundowane we wskazaniu obejmującym ZGN. Z kolei riloncept w 2012 roku został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W literaturze wymienia się również inne terapie m.in. azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, dożylnie wlewy immunoglobulin, penicylamina, salazopiryna czy talidomid jednak nie mają one wskazań rejestracyjnych we wnioskowanej populacji [16]. W Polsce zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia refundowane są azatiopryna, cyklosporyna, penicylamina, dożylnie wlewy immunoglobulin oraz metotreksat jednak refundacja obejmuje inne niż wnioskowane wskazania [44].

Szczegółowe informacje na temat leków finansowanych we wnioskowanym wskazaniu wraz z obowiązującymi cenami i limitami finansowania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 12; Tabela 13).

Tabela 12.
Leki dostępne w ramach PrL B.86 [44]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC	Moc	Podmiot odpowiedzialny	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Anakinra	Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml 7 amp.-strz. po 0,67 m	L04AC03	100 mg/ 0,67 ml	Swedish Orphan Biovitrum AB	1153.0, Anakinra	859,46	902,43	902,43	bezpłatny

Tabela 13.
Leki dostępne na receptę, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu ZGN w zależności od wskazania rejestracyjnego^a [44]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
NLPZ							
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	05909990412112	141.1	9,49	9,96	9,01	50%
Ketoprofenum	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909990413317	141.1	13,92	14,62	12,01	50%
Ketoprofenum	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	05909990064694	141.1	16,85	17,69	13,51	50%
Ketoprofenum	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	05909990046485	141.1	11,34	11,91	9,01	50%
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	05909990794553	141.1	5,75	6,04	6,00	50%
Ketoprofenum	Profenid, czopki, 100 mg	05909990098514	141.2	7,94	8,34	9,17	50%
Ketoprofenum	Profenid, tabl. powł., 100 mg	05909990760718	141.1	8,64	9,07	9,01	50%
Ketoprofenum	Refastin, tabl. powł., 100 mg	05909990675593	141.1	10,99	11,54	9,01	50%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Naproxenum	Anapran, tabl. powł., 275 mg	05909990615438	141.1	7,56	7,94	4,95	50%
Naproxenum	Anapran, tabl. powł., 275 mg	05909990948536	141.1	16,74	17,58	14,86	50%
Naproxenum	Anapran, tabl. powł., 550 mg	05909990624515	141.1	15,12	15,88	9,91	50%
Naproxenum	Anapran, tabl. powł., 550 mg	05909990948543	141.1	33,48	35,15	29,72	50%
Naproxenum	Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	05909991054991	141.1	14,57	15,30	13,51	50%
Naproxenum	Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	05909991055066	141.1	29,42	30,89	27,02	50%
Naproxenum	Apo-Napro, tabl., 250 mg	05909990661404	141.1	8,05	8,45	6,76	50%
Naproxenum	Apo-Napro, tabl., 250 mg	05909990661435	141.1	22,57	23,70	20,27	50%
Naproxenum	Apo-Napro, tabl., 500 mg	05909990661442	141.1	16,09	16,89	13,51	50%
Naproxenum	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	05909991023782	141.1	5,40	5,67	4,95	50%
Naproxenum	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	05909991023799	141.1	10,80	11,34	9,91	50%
Naproxenum	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	05909991023805	141.1	16,20	17,01	14,86	50%
Naproxenum	Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	05909991023836	141.1	32,40	34,02	29,72	50%
Naproxenum	Napritum, tabl., 250 mg	05909991292492	141.1	5,62	5,90	6,76	50%
Naproxenum	Napritum, tabl., 500 mg	05909991292720	141.1	10,85	11,39	13,51	50%
Naproxenum	Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	05909991040529	141.1	8,07	8,47	6,76	50%
Naproxenum	Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	05909991040536	141.1	13,45	14,12	11,26	50%
Naproxenum	Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	05909990644179	141.1	8,07	8,47	6,76	50%
Naproxenum	Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	05909990644186	141.1	14,58	15,31	13,51	50%
Naproxenum	Naproxen Genoptim, tabl., 250 mg	05909991390099	141.1	5,78	6,07	6,76	50%
Naproxenum	Naproxen Genoptim, tabl., 500 mg	05909991390143	141.1	11,56	12,14	13,51	50%
Naproxenum	Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	05909990914319	141.2	6,48	6,80	6,88	50%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Naproxenum	Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	05909990914418	141.2	9,72	10,21	13,75	50%
Naproxenum	Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	05909990860692	141.1	7,94	8,34	6,76	50%
Naproxenum	Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	05909990466726	141.1	14,03	14,73	11,26	50%
Naproxenum	Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	05909990466818	141.1	11,45	12,02	9,01	50%
Naproxenum	Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	05909990860685	141.1	15,01	15,76	13,51	50%
Diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	05909990753024	141.3	11,50	12,08	16,01	50%
Diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	05909990753017	141.3	5,72	6,01	8,01	50%
Diclofenacum	DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	05909990752010	141.1	10,96	11,51	10,13	50%
Diclofenacum	Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	05909990241910	141.3	5,78	6,07	8,01	50%
Diclofenacum	Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	05909990487714	141.1	6,70	7,04	6,76	50%
Diclofenacum	Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	05909990974122	141.1	11,45	12,02	10,13	50%
Diclofenacum	Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	05909990457120	141.1	16,96	17,81	20,27	50%
Diclofenacum	Olfen UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	05909990457137	141.1	22,68	23,81	31,11	50%
Diclofenacum natricum	Majamil prolongatum, tabl. przedłużonym uwalnianiu, 100mg	05909990033614	141.1	5,13	5,39	8,02	50%
Ibuprofenum	Ibuprofen Hasco, kaps. Miękkie, 200 mg	05909990853540	141.1	5,17	5,43	4,50	ryczałt
Ibuprofenum	Ibuprofen Polfarmex, tabl.powl., 200 mg	05909990830732	141.1	5,17	5,43	4,50	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Ibuprofenum	Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	05909990132928	141.1	5,17	5,43	4,50	ryczałt
Meloxicam	Aspicam, tabl., 15 mg	05907695215168	141.1	20,30	21,32	27,02	50%
Meloxicamum	Aglan 15, tabl., 15 mg	05909990224883	141.1	8,64	9,07	9,01	50%
Meloxicamum	Aglan 15, tabl., 15 mg	05909990610006	141.1	10,80	11,34	13,51	50%
Meloxicamum	Aspicam, tabl., 15 mg	05909990997527	141.1	9,56	10,04	9,01	50%
Meloxicamum	Mel Forte, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	05909991228262	141.1	6,70	7,04	9,01	50%
Meloxicamum	Mel Forte, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	05909991228279	141.1	9,72	10,21	13,51	50%
Meloxicamum	Meloxistad, tabl. powl., 15 mg	05909990431151	141.1	4,30	4,52	4,50	50%
Meloxicamum	Meloxistad, tabl. powl., 15 mg	05909990431168	141.1	7,11	7,47	9,01	50%
Meloxicamum	Movalis, tabl., 15 mg	05909990464425	141.1	6,10	6,41	4,50	50%
Meloxicamum	Movalis, tabl., 15 mg	05909990464418	141.1	10,26	10,77	9,01	50%
Meloxicamum	Opokan forte, tabl., 15 mg	05909990612406	141.1	3,54	3,72	4,50	50%
Meloxicamum	Opokan forte, tabl., 15 mg	05909990612420	141.1	9,72	10,21	13,51	50%
Meloxicamum	Trosicam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	05909990866625	141.1	6,77	7,11	9,01	50%
Nabumetonum	Nabuton VP, tabl., 0.5 g	05909990962419	141.1	12,45	13,07	4,50	50%
Nabumetonum	Nabuton VP, tabl., 0.5 g	05909990962426	141.1	36,86	38,70	13,51	50%
Nimesulidum	Aulin, tabl., 100 mg	05909990411320	141.1	6,48	6,80	3,38	50%
Nimesulidum	Aulin, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	05909990411436	141.4	12,74	13,38	17,56	50%
Nimesulidum	Aulin, tabl., 100 mg	05909990411337	141.1	12,94	13,59	6,76	50%
Nimesulidum	Nimesil, granulaty do sporządzania	05909991040338	141.4	12,74	13,38	17,56	50%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
zawiesiny doustnej, 100 mg							
GKS							
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	05909990121625	81.1	54,00	56,70	66,87	50%
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 1 mg	05909991389178	81.2	23,22	24,38	29,99	ryczałt
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 4 mg	05909991389208	81.2	46,44	48,76	58,57	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	05909991397524	81.2	234,36	246,08	265,21	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	05909991397258	81.2	241,92	254,02	273,15	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	05909991297763	81.2	252,72	265,36	284,49	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	05909991393984	81.2	46,98	49,33	59,14	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	05909991397319	81.2	48,38	50,80	59,97	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	05909991297480	81.2	50,54	53,07	59,97	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	05909991297879	81.2	502,16	527,31	553,04	ryczałt
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	05909991297633	81.2	101,09	106,14	119,95	ryczałt
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	05904374007854	81.2	16,96	17,81	14,99	ryczałt
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	05904374007861	81.2	8,48	8,90	7,50	ryczałt
Fludrocortisonum	Cortineff, tabl., 100 µg	05904374007885	80.0	10,48	11,00	14,73	ryczałt
Fludrocortisonum	Cortineff, tabl., 100 µg	05909990170319	80.0	10,57	11,10	14,82	ryczałt
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum-SF, tabl., 10 mg	05909991218140	82.7	13,28	13,94	18,23	30%
Methylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	05909990154814	82.2	10,53	11,06	14,77	50%
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	05909990683215	82.3	32,40	34,02	42,81	ryczałt
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	05909990683123	82.3	6,48	6,80	8,03	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	05909990835539	82.3	21,54	22,62	28,98	ryczałt
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	05909990834501	82.3	5,40	5,67	8,03	ryczałt
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	05909990834464	82.3	10,80	11,34	15,41	ryczałt
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	05909990316618	82.3	24,51	25,74	32,10	ryczałt
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	05909990316519	82.3	6,46	6,78	8,03	ryczałt
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	05904374007946	82.4	9,61	10,09	8,78	ryczałt
Prednisolonum	Predasol, tabletki, 20 mg	05909991356712	82.4	27,00	28,35	35,10	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	05909991289416	82.5	7,45	7,82	1,18	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	05909990405312	82.5	16,20	17,01	11,84	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	05909990405411	82.5	21,60	22,68	23,68	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	05909990641192	82.5	22,45	23,57	29,60	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	05909990641185	82.5	9,72	10,21	5,92	ryczałt
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	05909990915446	82.6	15,64	16,42	21,20	30%
Inne leki przeciwbólowe							
Tramadoli hydrochloridum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	05909990969012	153.4	6,52	6,85	7,87	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	05909990969029	153.4	62,59	65,72	75,60	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram, kaps., 50 mg	05909990968718	153.4	6,66	6,99	6,45	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990968916	153.2	6,05	6,35	8,76	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990968817	153.2	4,17	4,38	4,38	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990967612	153.3	5,94	6,24	6,45	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990967629	153.3	17,67	18,55	19,35	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990967636	153.3	32,39	34,01	32,25	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	05909990967711	153.3	9,71	10,20	9,68	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	05909990967728	153.3	28,06	29,46	29,03	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	05909990967735	153.3	50,27	52,78	48,38	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909990967810	153.3	12,36	12,98	12,90	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909990967827	153.3	34,99	36,74	38,70	30%
Tramadoli hydrochloridum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909990967834	153.3	59,93	62,93	64,50	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Aurovitas, kaps. twarde, 50 mg	05909991362300	153.3	4,99	5,24	6,45	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	03838989704100	153.3	15,55	16,33	19,35	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	03838989704117	153.3	25,92	27,22	32,25	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	05909991389017	153.4	6,26	6,57	7,87	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	05909991389000	153.4	59,40	62,37	73,33	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	03838989704124	153.3	23,33	24,50	29,03	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	03838989704131	153.3	38,88	40,82	48,38	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	03838989704148	153.3	31,10	32,66	38,70	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	03838989704155	153.3	51,84	54,43	63,93	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramadol Krka, kaps. twarde, 50 mg	05909991376819	153.3	5,18	5,44	6,45	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal, czopki, 100 mg	05909990253715	153.1	5,16	5,42	7,55	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	05909990253913	153.4	7,41	7,78	7,87	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	05909990253920	153.4	61,56	64,64	75,60	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal, kaps. twarde, 50 mg	05909990253616	153.3	5,62	5,90	6,45	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990253814	153.2	4,17	4,38	4,38	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990253821	153.2	6,05	6,35	8,76	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990786213	153.3	5,35	5,62	6,45	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990786220	153.3	16,20	17,01	19,35	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990786237	153.3	27,00	28,35	32,25	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	05909990786312	153.3	8,26	8,67	9,68	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	05909990786329	153.3	23,44	24,61	29,03	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	05909990786336	153.3	40,45	42,47	48,38	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 200, tabl. o	05909990786411	153.3	10,75	11,29	12,90	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	przedłużonym uwalnianiu, 200 mg						
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909990786428	153.3	32,24	33,85	38,70	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909990786435	153.3	53,73	56,42	64,50	30%
Tramadoli hydrochloridum	Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	05909990780303	153.3	2,78	2,92	3,23	30%
Tramadolum	Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990936137	153.3	29,38	30,85	32,25	30%
Tramadolum	Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	05909990936236	153.3	44,06	46,26	48,38	30%
Tramadolum	Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909990936335	153.3	58,75	61,69	64,50	30%
Tramadolum	Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	05909990936038	153.3	14,69	15,42	16,13	30%
Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	05909990294718	153.4	10,11	10,62	7,87	30%
Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	05909990294619	153.3	7,78	8,17	6,45	30%
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	05909990780334	153.3	8,10	8,51	9,68	30%
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	05909990780341	153.3	13,50	14,18	16,13	30%
Tramadolum	Tramundin, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	05909990947416	153.3	17,60	18,48	19,35	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolium	Doreta, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990735167	153.3	10,79	11,33	14,51	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolium	Doreta, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909991143923	153.3	16,09	16,89	21,77	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Doreta, tabl. powl., 75+650 mg	05909990936595	153.3	21,58	22,66	28,54	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Doreta, tabl. powl., 75+650 mg	05909991143930	153.3	32,18	33,79	41,36	30%
Tramadolum + Paracetamolum	Exbol, tabl., 37,5+325 mg	05909990971763	153.3	5,35	5,62	7,26	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Exbol, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990971794	153.3	10,63	11,16	14,51	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Exbol, tabl. powl., 37,5+325 mg	03830070471243	153.3	15,94	16,74	21,62	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990964086	153.3	15,95	16,75	21,63	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990959457	153.3	5,35	5,62	7,26	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990959563	153.3	17,84	18,73	23,98	30%
Tramadolum + Paracetamolum	Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990959488	153.3	10,71	11,25	14,51	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990806287	153.3	5,36	5,63	7,26	30%
Tramadoli hydrochloridum + Paracetamolum	Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990806294	153.3	10,72	11,26	14,51	30%
Tramadolum + Paracetamolum	Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990806300	153.3	16,09	16,89	21,77	30%
Tramadolum + Paracetamolum	Palgotal, tabl. powl., 75+650 mg	05909991195076	153.3	10,58	11,11	14,51	30%
Tramadolum + Paracetamolum	Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990840984	153.3	3,59	3,77	4,84	30%
Tramadolum + Paracetamolum	Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990840991	153.3	5,45	5,72	7,26	30%
Tramadolum + Paracetamolum	Poltram Combo, tabl. powl.,	05909990841004	153.3	10,91	11,46	14,51	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	37,5+325 mg						
Tramadolum + Paracetamololum	Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990981472	153.3	16,36	17,18	21,77	30%
Tramadolum + Paracetamololum	Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	05909991283735	153.3	7,14	7,50	9,68	30%
Tramadolum + Paracetamololum	Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	05909991283742	153.3	10,71	11,25	14,51	30%
Tramadolum + Paracetamololum	Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	05909991283759	153.3	21,44	22,51	28,39	30%
Tramadolum + Paracetamololum	Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	05909991283766	153.3	32,15	33,76	41,33	30%
Tramadolum + Paracetamololum	Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990964000	153.3	5,30	5,57	7,26	30%
Tramadolum + Paracetamololum	Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabl. powl., 37,5+325 mg	05909990964055	153.3	10,61	11,14	14,51	30%

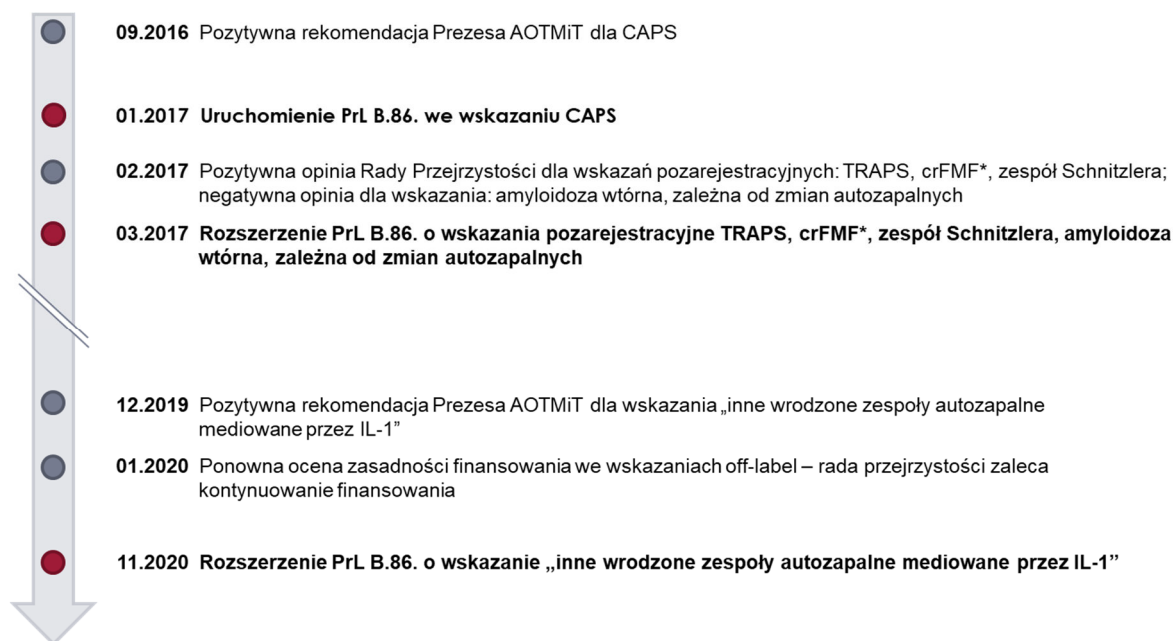
a) W tabeli nie uwzględniono leków do podania miejscowego, np. krople do oczu, produkty do podania na skórę, do nosa

4.2. Program lekowy B.86

W Polsce pacjenci z ZGN mają dostęp do leczenia biologicznego ANA w ramach PrL B.86. Program ten został uruchomiony w 2017 roku, wyłącznie we wskazaniu CAPS [46, 47]. W marcu 2017, po uzyskaniu pozytywnej opinii Rady Przejrzystości, PrL został rozszerzony o wskazania pozarejestacyjne dla ANA, tj. TRAPS, crFMF, zespół Schnitzlera, amyloidozę wtórną – zależną od zmian autozapalnych [48]. Ostatnia walidacja założeń PrL B.86 oraz rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o wskazanie „inne wrodzone zespoły autozapalne mediowane przez IL-1” nastąpiło w listopadzie 2020 r. (Rysunek 4) [46, 49].

Przed uruchomieniem PrL B.86 pacjenci z CAPS lub TRAPS mogli być leczeni ANA sprowadzaną do Polski w ramach importu docelowego, jednak z uwagi na brak refundacji pacjenci sami ponosili koszty terapii. Podobnie preparat Ilaris (KAN) mógł być sprowadzany w ramach importu docelowego. Zgodnie z danymi przedstawionym w analizie AOTMiT OT.4350.16.2016, w latach 2012–2015 wydano zgodę na import docelowy produktu Ilaris dla 1 pacjenta [45].

Rysunek 4.
Zmiany w obrębie PrL B.86 w czasie od chwili jego wprowadzenia



*wskazanie rejestracyjne leku Kineret rozszerzono o crFMF w kwietniu 2020

Opis aktualnie obowiązującego programu

Pacjenci kwalifikowani są do programu lekowego przez Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W ramach programu lekowego pacjenci leczeni są anakinrą, dawkowaną zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [31].

Do programu kwalifikują się pacjenci z wrodzonymi zespołami autozapalnymi, w tym:

- okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS), obejmującymi:
 - zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS),
 - zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (NOMID) inaczej przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA),
- innymi wrodzonymi zespołami autozapalnymi :
 - TRAPS i inne zespoły mediowane przez IL-1,
 - FMF po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny,
- poligenowymi zespołami autozapalnymi mediowanymi przez IL-1 (zespół Schnitzlera),
- amyloidozą wtórną, zależną od zmian autozapalnych [31].

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów [31].

Kryteria zakończenia leczenia w programie – spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych:

- nieakceptowalne działania niepożądane lub nadwrażliwość na anakinrę,
- stwierdzenie nieskuteczności leczenia,
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) – jeżeli jest to uzasadnione klinicznie w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego,
- rezygnacja pacjenta/brak współpracy z pacjentem [31].

Realizacja PrL B.86

Analiza danych odnoszących się do realizacji PrL B.86 wskazuje na ciągły wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do programu, począwszy od 2017 roku (Tabela 14) [46]. Ze względu, że terapia wrodzonych zespołów autozapalnych powinna być kontynuowana przez całe życie, mały odsetek chorych zaprzestaje terapii w ramach programu. Dodatkowo ciągły wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii może wynikać z poprawy wykrywalności choroby w związku z pojawieniem się skutecznej terapii. W 2020 roku leczeniem w ramach programu lekowego B.86 objętych zostało 50 pacjentów z wrodzonymi zespołami autozapalnymi [46]. Należy tutaj podkreślić, że populacja objęta aktualnym PrL jest szersza od analizowanej populacji docelowej i obejmuje również inne zespoły autozapalne, w tym: zespół Schnitzlera oraz amyloidozę wtórną, zależną od zmian autozapalnych. Zgodnie z danymi pozyskanymi z przeprowadzonej z ekspertami ankiety, 14% pacjentów w programie jest spoza populacji docelowej (7 spośród 51 pacjentów wskazanych przez ekspertów leczonych w programie).

Aktualnie leczeniem chorych z ZGN zajmują się przede wszystkim dwa ośrodki krajowe, tj. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, obejmujący opieką pacjentów pediatrycznych, oraz Klinika Chorób Wewnętrznych, Pulmonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej Wojskowego Instytutu

Medycznego, w którym leczą się pacjenci dorośli, oba z siedzibą w Warszawie. Pod opieką tych ośrodków znajduje się większość chorych z ZGN leczonych w ramach PrL (35 spośród 36 leczonych w 2019 r.) [50].

Tabela 14.
Realizacja programu lekowego B.86 [46]

	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	I poł 2021 r.
Liczba pacjentów	13	24	36	50	54
Kwota refundacji [PLN]	137 280	920 149	1 346 878	2 099 944	1 219 930

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania KAN oraz ANA w leczeniu ZGN. W ramach poszukiwania rekomendacji uwzględniono następujące agencje:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- SMC (Scottish Medicine Consortium) – Szkocja;
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) – Kanada;
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – Australia;
- HAS (Haute Autorité de Santé) – Francja;
- IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) – Niemcy.

4.3.1. KAN

Agencje PBAC oraz HAS wydały pozytywne opinie dotyczące finansowania KAN.

Francuska agencja HAS w 2010 roku w sposób pozytywny odniosła się do finansowania KAN w terapii CAPS w populacji dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 4 lat i starszych o masie ciała powyżej 15 kg [51]. W roku 2014 populację tę poszerzono o dzieci w wieku 2–4 lat o masie ciała wynoszącej co najmniej 7,5 kg [52]. W 2017 roku KAN ponownie był przedmiotem oceny przez HAS, uzyskując pozytywną rekomendację w leczeniu pozostałych analizowanych ZGN, tj. TRAPS, HIDS/MKD i FMF w populacji obejmującej dorosłych, młodzież i dzieci w wieku powyżej 2 lat [53].

Agencja PBAC rekomenduje finansowanie KAN w leczeniu pacjentów z CAPS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, przy założeniu, że lek będzie dostępny w ramach programu leków wysoce specjalistycznych. Agencja PBAC rekomenduje uwzględnienie KAN w aktualnym porozumieniu dotyczącym podziału ryzyka (RSS) łącznie z ANA [54].

Agencje SMC oraz CADTH nie rekomendują finansowania KAN. Negatywna rekomendacja SMC wynika z braku złożenia wniosku o ocenę przez pomiot odpowiedzialny w zarejestrowanych wskazaniach, tj. CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF. Z kolei agencja CADTH w swojej rekomendacji zwraca uwagę na ograniczone dostępne dowody naukowe w analizowanej populacji pacjentów z CAPS [55, 56].

Agencje AOTMiT, NICE oraz IQWiG nie wydały stanowiska odnośnie finansowania KAN.

4.3.2. ANA

Agencja AOTMiT w roku 2016 wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ANA w leczeniu CAPS w populacji dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w ramach programu lekowego [47]. W 2017 roku Rada Przejrzystości AOTMiT w sposób pozytywny zaopiniowała finansowanie ANA we wskazaniach pozarejestacyjnych uwzględniających inne wrodzone zespoły autozapalne (TRAPS, crFMF) oraz poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1 (zespół Schnitzlera). Jednocześnie Rada w negatywny sposób odniosła się do zasadności finansowania leku we wskazaniu amyloidoza wtórna zależna od zmian autozapalnych – pomimo negatywnej oceny wskazanie to zostało ostatecznie objęte refundacją [48]. Dodatkowo, w 2019 roku pozytywnie zaopiniowano wprowadzenie zmian w zapisie PrL B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D.89.8, D.89.9), poprzez rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu o pacjentów „z innymi wrodzonymi zespołami autozapalnymi mediowanymi przez IL-1” [57]. Kontynuowanie finansowania ANA we wskazaniach pozarejestacyjnych zostało pozytywnie zaopiniowane przez Radę Przejrzystości w 2020 roku [49].

W 2014 roku australijska agencja PBAC w sposób pozytywny odniosła się do finansowania ANA w ramach programu leków wysoce specjalistycznych w leczeniu pacjentów z CAPS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego [58]. Również w 2014 roku pozytywną rekomendację wydała francuska agencja HAS w populacji CAPS obejmującej dorosłych, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała 10 kg lub więcej [59]. Dodatkowo w 2020 roku agencja wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do finansowania ANA w leczeniu pacjentów z FMF, którzy wykazują oporność, nietolerancję lub inne przeciwwskazania do stosowania kolchicyny [60].

Agencja SMC, w związku z brakiem złożenia wniosku o ocenę przez pomiot odpowiedzialny, nie rekomenduje finansowania ANA w leczeniu CAPS w populacji dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała 10 kg lub więcej [61].

Agencje NICE, CADTH oraz IQWiG nie wydały stanowiska odnośnie finansowania ANA w przedmiotowych wskazaniach.

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dla KAN i ANA w przedmiotowych wskazaniach

Agencja	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
KAN							
Rok wydania opinii	-	-	2017 [56]	2011 [55]	2017 [54]	2010–2017 [51–53]	-
Rekomendacja	BR	BR	N: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ^a	N: CAPS	P: CAPS	P: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF	BR
ANA							
Rok wydania opinii	2016–2020 [47–49, 57]	-	2015 [61]	-	2014 [58]	2014 / 2020 [59, 60]	-
Rekomendacja	P: CAPS, TRAPS, crFMF, zespół Schnitzlera, inne wrodzone zespoły autozapalne mediowane IL-1	BR	N: CAPS ^a	BR	P: CAPS	P: CAPS, crFMF	BR

P – pozytywna, N – negatywna; BR – brak rekomendacji

a) Negatywna rekomendacja ze względu na brak złożenia wniosku o ocenę przez pomiot odpowiedzialny.

4.4. Projekt programu lekowego dla KAN

Kryteria kwalifikacji do leczenia kanakinumabem w programie:

Wrodzone zespoły autozapalne:

- a. okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:
 - i. noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), inna nazwa: przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórnostawowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),
 - ii. zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),
 - iii. zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome);
- b. gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS, ang. Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome)
- c. zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS ang. Hyperimmunoglobulin D syndrome), inna nazwa: niedobór kinazy mewalonowej (MKD ang. Mevalonate Kinase Deficiency)
- d. rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, ang. Familial Mediterranean Fever), po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;

Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Zakończenie leczenia w programie

Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt a-d;

- e. nieakceptowane działania niepożądane lub nadwrażliwość na substancję czynną;
- f. stwierdzenie nieskuteczności leczenia;
- g. ciężka niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) - jeżeli jest to uzasadnione klinicznie w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego;
- h. rezygnacja pacjenta z leczenia lub brak współpracy z pacjentem.

Lekarz prowadzący może **zdecydować, na podstawie stanu klinicznego pacjenta, o zmianie stosowanej substancji czynnej w ramach programu lekowego.**

Dawkowanie kanakinumabu

Dawkę kanakinumabu należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Badania diagnostyczny wykonywane w ramach programu

Bez zmian w stosunku do dotychczas obowiązującego PrL.

5. Niezaspokojone potrzeby pacjentów

Do 2017 roku pacjenci w Polsce nie mieli dostępu do skutecznej terapii inhibitorami IL-1. Do tego czasu, część chorych było leczonych lekami z tej grupy, jednak musieli oni ponosić 100% kosztów terapii. Sytuacja ta zmieniła się w 2017 roku, kiedy została wprowadzona pierwsza wersja PrL B.86 – dedykowana leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych, w ramach którego pacjenci z CAPS mogli, bez ponoszenia żadnych kosztów, otrzymywać jeden z inhibitorów IL-1 – anakinrę. Niedługo po utworzeniu, zapisy programu zostały poszerzone i umożliwiono leczenie innych ZGN, m.in. TRAPS i crFMF, a w 2020 roku również innych wrodzonych chorób autozapalnych mediowanych IL-1. Utworzenie PrL było bez wątpienia przełomem w leczeniu chorych z ZGN, jednak nie zaspokoiło w pełni potrzeb wielu pacjentów, istnieje bowiem wiele sytuacji klinicznych, w których konieczna może być zmiana postępowania terapeutycznego. 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 ANA na KAN należały: niepełna odpowiedź na leczenie, odczyny miejscowe, zdarzenia niepożądane, ale także niedogodność związana z codziennymi iniekcjami, czy preferencje pacjenta. Z kolei do najczęstszych przyczyn zmiany terapii z KAN na ANA należały: niepełna odpowiedź na leczenie i zdarzenia niepożądane [62]. Świadczy to o tym, że dla pacjentów leczonych przewlekłe, istotnym aspektem prowadzenia terapii oprócz oczywiście skuteczności i bezpieczeństwa, jest jej możliwe uproszczenie. Przywołane informacje świadczą o potrzebie posiadania alternatywy terapeutycznej przez lekarzy zajmujących się leczeniem chorób autozapalnych i w tym kontekście refundacja KAN byłaby odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną

KAN, ze względu na dłuższy czas działania (Tabela 10), może być stosowany w odstępach czasowych co 4 lub 8 tygodni, z kolei ANA przyjmowana jest codziennie. Dłuższe odstępy pomiędzy iniekcjami są szczególnie pożądane w przypadku populacji dzieci, u których możliwość ograniczenia nieprzyjemnych iniekcji może w pozytywny sposób wpłynąć na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. U małych dzieci codzienne iniekcje stanowią wyzwanie zarówno dla młodych pacjentów, jak i ich rodziców. Co więcej, sytuacje te są stresujące dla chorych, a stres może być jednym z czynników wyzwalających ataki chorobowe. Dzięki wydłużeniu czasu pomiędzy podaniem kolejnych iniekcji dzieci mogłyby w pełni uczestniczyć w życiu społecznym. Zdarzają się bowiem sytuacje, kiedy dziecko musi rezygnować z niektórych form rozrywki czy wypoczynku (np. dłuższe wycieczki, kolonie) ze względu na konieczność codziennego podania iniekcji przez rodzica. Niekiedy jednak bardziej pożądany jest lek o krótszym czasie działania, na przykład w sytuacjach, gdy lek musi być na kilka dni odstawiony, by następnie znów móc powrócić do jego przyjmowania. Ponadto w przypadku leku krótkodziałającego łatwiej jest modyfikować wysokość dawki, w szczególności na początku terapii [10].

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe argumenty, dostęp do jak najszerszego wachlarza terapii jest niezmiernie istotny zarówno z punktu widzenia pacjenta, jak i lekarza. Wybór odpowiedniej terapii powinien opierać się nie tylko na jej skuteczności i bezpieczeństwie, lecz również uwzględniać preferencje i indywidualne cechy pacjenta. Ma to szczególne znaczenie w leczeniu analizowanych jednostek chorobowych, gdyż w przypadku tych schorzeń terapia prowadzana jest w sposób przewlekły, najczęściej do końca życia.

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych (zgodnie z ChPL):

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), w tym:
 - zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrórno-stawowy (CINCA),
 - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU) z objawami innymi niż pokrzywka wysypka skórna wywołana zimnem,
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS),
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD),
- rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny.

6.2. Interwencja

KAN w dawce zgodnej z ChPL [27].

W zespole FMF KAN może być podawany w skojarzeniu z kolchicyną.

6.3. Komparatory

ANA w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL [28]. W przypadku podawania ANA poza wskazaniami rejestracyjnymi (TRAPS, HIDS/MKD) schemat dawkowania zgodny z praktyką kliniczną.

W zespole FMF ANA może być podawana w skojarzeniu z kolchicyną.

Wyjaśnienie: Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zalecany schemat dawkowania dla wskazań pozarejestracyjnych nie odbiega od schematu uwzględnionego w ChPL dla produktu Kineret. W zespole TRAPS zalecaną dawką podtrzymującą w populacji dziecięcej jest 1,5–2 mg/dobę/kg m.c. oraz 100 mg/dobę w populacji dorosłych [14, 35, 38]. W przypadku HIDS/MKD 1–2 mg/dobę/kg m.c. oraz 100 mg/dobę w populacji dorosłych [14, 35].

6.4. Punkty końcowe

Analiza skuteczności

- Odpowiedź na leczenie
- Zaostrzenia/nawrót choroby
- Ocena aktywności (nasilenia) choroby (wynik ogólny)
- Powikłania odległe / zmiany narządowe (w tym: rozwój amyloidozy, utrata słuchu, utrata wzroku, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN))
- Ogólna ocena lekarza, pacjenta/opiekuna (PGA)
- Zmiana stężenia markerów zapalnych (CRP i SAA)
- Jakość życia

Uzasadnienie: Celem leczenia ZGN jest wczesna kontrola aktywności choroby, zapobieganie powikłaniom odległym oraz utrzymanie optymalnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL). Do określenia aktywności choroby mogą służyć zarówno informacje z dzienników uzupełnianych przez pacjenta dotyczące nasilenia objawów chorobowych, jak i zwalidowane skale aktywności klinicznej np. AIDAI, ang. *Auto-Inflammatory Diseases Activity Index* [63], czy skale globalnej oceny przez pacjenta/opiekuna lub lekarza (PGA/PPGA). Uzupełnieniem oceny aktywności choroby stanowi określenie markerów ostrej fazy, głównie CRP, SAA [14].

Analiza bezpieczeństwa

- AE ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii)
- Wybrane szczegółowe AE:
 - Infekcje
 - Objawy bólowe - ból głowy, bóle brzucha, ból stawów
 - Reakcje w miejscu podania
 - Nowotwory złośliwe
 - Zgon
 - Reakcje nadwrażliwości, reakcje autoimmunologiczne
 - Rozwój przeciwciał przeciw KAN lub ANA
 - Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny
 - Białkomocz
 - Leukopenia
 - Neutropenia
 - Zwiększenie stężenia cholesterolu.

Uzasadnienie: W ramach oceny bezpieczeństwa analizowane będą zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie, prowadzące do zaprzestania leczenia, związane z leczeniem, jak również zgony. Analizowane będą ponadto zdarzenia szczegółowe, określone w ChPL dla KAN lub ANA jako występujące bardzo często, tj.: różnego rodzaju zakażenia i zapalenia, objawy bólowe takie jak ból

głowy, brzucha lub stawów, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia cholesterolu, białkomocz, leukopenia. Ponadto uwzględnione zostaną zdarzenia, które w raportach FDA oceniających KAN były traktowane jako zdarzenia szczególnego zainteresowania. Należały do nich zdarzenia związane z potencjalnym immunosupresyjnym i immunogennym efektem KAN, wynikającym z mechanizmu działania leku, tj. AE wskazujące na zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w postaci zwiększonego ryzyka różnego rodzaju infekcji/zakażeń oraz rozwoju nowotworu, jak i objawiające się nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych (leukopenia, neutropenia). Uwzględniono również AE wynikające z potencjalnie zmienionej reakcji immunologicznej objawiające się reakcjami nadwrażliwości, reakcjami autoimmunologicznymi, jak i rozwój przeciwciał przeciwko-KAN.

6.5. Metodyka

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną:

- badania RCT – niezależnie od uwzględnionego komparatora i liczby pacjentów,
- nierandomizowane badania eksperymentalne – niezależnie od uwzględnionego komparatora (również badania jednoramienne) i liczby pacjentów,
- badania obserwacyjne (typu RWD uwzględniające ≥ 10 pacjentów, oraz
 - w analizie skuteczności: 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,
 - w analizie bezpieczeństwa: badania jednoramienne oraz badania, w których oceniano zarówno KAN, jak i ANA,
- przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN.

Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną opracowania wtórne opierające się na systematycznym przeglądzie badań naukowych, jak również badania pierwotne z możliwie jak najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Uwzględnione zostaną zatem randomizowane badania kontrolowane (RCT), jak również inne eksperymentalne badania kliniczne. Wstępne przeszukanie baz informacji naukowej wskazuje na brak badań RCT czy nierandomizowanych badań eksperymentalnych, które przedstawiałyby względną skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji i komparatora. Do analizy włączone zostaną zatem prace niezależnie od rodzaju komparatora uwzględnionego w badaniu, a w przypadku nierandomizowanych prób klinicznych również badania jednoramienne. W analizie klinicznej oprócz badań RCT oraz badań eksperymentalnych uwzględnione zostaną wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *Real World Data*). Analiza skuteczności opierać się będzie na badaniach przedstawiających wyniki leczenia zarówno dla KAN, jak i ANA. Podejście takie pozwoli na przedstawienie wyników skuteczności pacjentów leczonych w tych samych ośrodkach, a więc z badań, w których zapewnione zostały możliwie jak najbardziej zbliżone warunki leczenia. Porównanie efektów leczenia w takim podejściu obarczone jest mniejszym ryzykiem błędu w stosunku

do zestawienia wyników badań przeprowadzonych w różnych ośrodkach. Z kolei do analizy bezpieczeństwa, celem pokazania jak najpełniejszego obrazu analizowanych terapii, włączane zostaną również badania RWD, w których pacjenci przyjmowali co najmniej jedną z analizowanych terapii. W analizie nie będą uwzględniane opisy pojedynczych przypadków ani badania obejmujące bardzo małą grupę pacjentów (<10), co pozwala na wyeliminowanie badań prowadzonych w ośrodkach nieposiadających doświadczenia w leczeniu ZGN lub też raportów o przebiegu leczenia wyłącznie z najciekawszych i niestandardowych obserwacji.

7. Charakterystyka interwencji i komparatora

7.1. KAN (Ilaris)

Grupa farmaceutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08 [27].

Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej [27].

Postać farmaceutyczna

Ilaris 150 mg roztwór do wstrzykiwań [27].

Wskazania do stosowania

ZGN:

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych ZGN u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

- okresowe zespoły związane z kriopiryną (CAPS), w tym:
 - zespół Muckle'a-Wellsa (MWS),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (zespół 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 (TNF) (TRAPS).
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/ niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

- rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) – produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe [27].

Choroba Stilla

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem [27].

Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem [27].

Dawkowanie i sposób podawania

Poniżej przedstawiono dawkowanie wyłącznie dla przedmiotowych wskazań, tj. CAPS, TRAPS, HIDS/MKS, FMF.

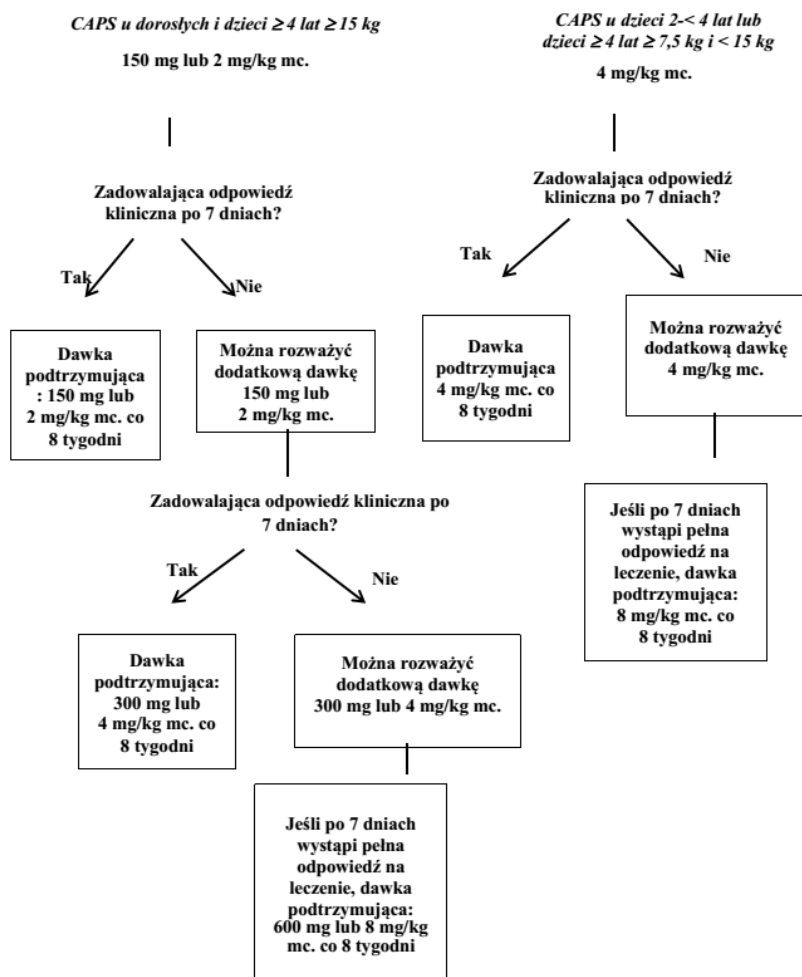
Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia. Zalecane dawki początkowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16), schematy leczenia dla poszczególnych zespołów chorobowych przedstawiają poniższe rysunki (Rysunek 5; Rysunek 6). Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tyg. lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg m.c. są ograniczone [27].

Tabela 16.
Zalecane dawki początkowe preparatu Ilaris w ZGN (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF) [27]

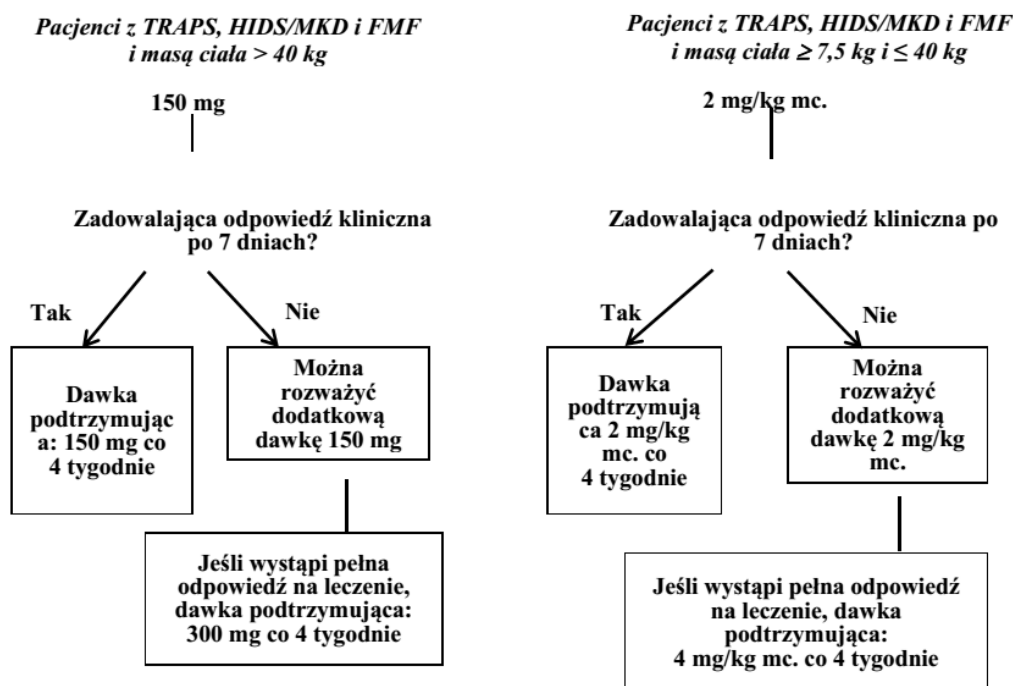
Wiek	CAPS	TRAPS, HIDS/MKD, FMF
<2 lat	Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności	Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności

Wiek	CAPS	TRAPS, HIDS/MKD, FMF
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze	<p><u>Zalecana dawka początkowa:</u> Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg u pacjentów z m.c. > 40 kg • 2 mg/kg m.c. u pacjentów z m.c. $\geq 15-40$ kg • 4 mg/kg m.c. u pacjentów z m.c. $\geq 7,5-15$ kg <p>Dzieci w wieku 2-4 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 mg/kg m.c. u pacjentów z m.c. $\geq 7,5$ kg <p>Dawkę podaje się co 8 tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym (Rysunek 5)</p>	<p><u>Zalecana dawka początkowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg u pacjentów z m.c. > 40 kg • 2 mg/kg m.c. u pacjentów z m.c. $\geq 7,5-40$ kg <p>Dawkę podaje się co 4 tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym (Rysunek 6)</p>
Osoby starsze	Nie jest wymagana zmiana dawkowania	Nie jest wymagana zmiana dawkowania

Rysunek 5. Schemat dawkowania preparatu Ilaris u chorych na CAPS [27]



Rysunek 6.
Schemat dawkowania preparatu Ilaris u chorych na TRAPS, HIDS/MKD i FMF [27]



Przeciwwskazania

Produkt Ilaris jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. Przeciwwskazaniem jest również czynne, ciężkie zakażenie [27].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zakażenia

KAN przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia KAN. Należy zachować ostrożność podając KAN pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia. Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia KAN u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia [27].

Nie zaleca się równoczesnego podawania KAN i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń [27].

W okresie leczenia KAN zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy KAN a występowaniem tych zdarzeń [27].

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia KAN. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia KAN wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych [27].

Neutropenia i leukopenia

U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia KAN. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1–2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnym leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia [27].

Nowotwory złośliwe

Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1 [27].

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie KAN. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek [27].

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny [27].

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących KAN. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania KAN, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę

przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia KAN [27].

Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone [27].

Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stillą (SJIA i AOSD)

W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu aktywacji makrofagów (MAS) należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stillą, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że KAN nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z chorobą Stillą, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe [27].

Zdarzenia niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych. U pacjentów leczonych KAN zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości jak również występowanie zakażeń oportunistycznych [27].

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 17).

Tabela 17.

Bardzo częste, częste i niezbyt częste zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem Ilaris [27]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych), zakażenia ucha, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego, ból w górnej części brzucha, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból stawów, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, białkomocz, leukopenia	Kandydoza sromu i pochwy, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, uczucie zmęczenia/osłabienie, neutropenia	Refluks żołądkowo-przełykowy, zmniejszenie liczby płytek krwi

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Novartis Europharm Limited [27]

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009 r.; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwca 2019 r. [27].

Status refundacyjny w Polsce

KAN nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

7.2. ANA (Kineret)

Grupa farmaceutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC03 [28].

Mechanizm działania

Anakinra jest antagonistą ludzkiego receptora interleukiny-1 (r-metHuIL-1ra) wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* z użyciem technologii rekombinacji DNA [28].

Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej [28].

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Kineret 100 mg / 0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce [28].

Wskazania do stosowania

Kineret jest wskazany do stosowania u pacjentów z ZGN (CAPS, FMF), reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i chorobie Still'a.

ZGN

Kineret wskazany jest do stosowania w leczeniu następujących autozapalnych ZGN u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg:

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), w tym:

- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skórno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. *Muckle-Wells Syndrome*),
- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*),
- rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) – w razie potrzeby produkt leczniczy Kineret należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną.

RZS

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

Choroba Stilla

Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 8 miesięcy o masie ciała 10 kg lub więcej w leczeniu choroby Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla u dorosłych (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*), z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS.

Kineret można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby DMARD (DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) [28].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Kineret powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w zakresie leczenia odpowiednio RZS, CAPS, FMF i choroby Stilla [28].

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 8 miesięcy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18). Przedstawiono schemat dawkowania wyłącznie dla analizowanych zespołów chorobowych, tj. CAPS i FMF [28].

Tabela 18.
Schemat dawkowania preparatu Kineret w CAPS i FMF [28]

Wiek	CAPS	FMF
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 8 mies. o m.c. ≥ 10 kg	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Dawka początkowa</u>: 1–2 mg/kg m.c./dobę • <u>Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o łagodnym nasileniu (FCAS, łagodna MWS)</u>: 1–2 mg/kg m.c./dobę • <u>Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim nasileniu (MWS i NOMID/CINCA)</u>: 3–4 mg/kg m.c./dobę, do maksymalnie 8 mg/kg m.c./dobę; zwiększenie dawki może być konieczne w ciągu 1–2 miesięcy w zależności od odpowiedzi terapeutycznej. 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg/dobę s.c. u pacjentów z m.c. ≥ 50kg • 1–2 mg/kg m.c./dobę u pacjentów z m.c. < 50kg • U dzieci z niewystarczającą odpowiedzią, dawkę można zwiększyć do 4 mg / kg / dobę. • Dane dotyczące skuteczności preparatu u dzieci w wieku poniżej 2 lat z FMF są ograniczone.
> 65 r.ż.	Dane na temat pacjentów są ograniczone. Nie oczekuje się konieczności dostosowania dawki.	bd

Przeciwwskazania

Produkt Kineret jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego lub na białka pochodzące z *E. coli*. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Kineret u pacjentów z neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) [28].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje alergiczne

Niezbyt często zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy. Do najczęstszych reakcji należały wysypki plamkowo-grudkowe lub pokrzywkowe. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej należy przerwać stosowanie Kineret i rozpocząć leczenie [28].

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Większość pacjentów leczono z powodu choroby Stilla lub występowały u nich czynniki predysponujące, np. zwiększona aktywność aminotransferaz w wywiadzie. Ponadto, podczas leczenia produktem Kineret u pacjentów z chorobą Stilla zgłaszano przypadki niezakaźnego zapalenia wątroby, z pojedynczymi przypadkami ostrej niewydolności wątroby. Zdarzenia dotyczące wątroby u pacjentów z chorobą Stilla występowały głównie w pierwszym miesiącu stosowania produktu Kineret. Należy rozważyć rutynowe oznaczanie enzymów wątrobowych w pierwszym miesiącu jeśli u pacjenta występują czynniki predysponujące lub wystąpią objawy wskazujące na dysfunkcję wątroby. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kineret u pacjentów z AspAT / AIAT $\geq 1,5 \times$ górnej granicy normy nie zostały ocenione [28].

Zakażenia

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Kineret u pacjentów z przewlekłymi i ciężkimi zakażeniami. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z czynnymi zakażeniami. W przypadku rozwinięcia się poważnej infekcji u pacjentów z RZS, leczenie powinno być przerwane. U pacjentów z CAPS lub FMF leczonych preparatem Kineret istnieje ryzyko zaostrzenia choroby w przypadku przerwania leczenia. Dzięki uważnemu monitorowaniu leczenie preparatem Kineret można kontynuować także w przypadku ciężkiej infekcji [28].

W przypadku podejrzenia lub rozwinięcia się MAS u pacjentów z chorobą Stillą należy jak najwcześniej rozpocząć leczenie. Infekcja lub pogorszenie choroby Stillą to znane czynniki wyzwalające MAS. Wymagane jest ścisłe monitorowanie podczas kontynuacji leczenia u pacjentów z poważnymi infekcjami w celu zmniejszenia ryzyka zaostrzenia choroby. Pacjenci z chorobą Stillą mają zwiększone ryzyko samoistnego rozwoju MAS. Nie ustalono związku przyczynowego między Kineret i MAS [28].

Bezpieczeństwo preparatu Kineret u osób z utajoną gruźlicą jest nieznane. Pacjentów przed rozpoczęciem stosowania produktu Kineret należy poddać badaniu przesiewowemu w kierunku utajonej gruźlicy [28].

Inne terapie przeciwreumatyczne są związane z nawrotem wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dlatego przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z opublikowanymi wytycznymi [28].

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr 60 do 89 ml/min). Kineret należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr 30 do 59 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CLcr <30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie przepisanej dawki leku Kineret co drugi dzień [28].

Neutropenia

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Kineret u pacjentów z neutropenią (ANC <1,5 x 10⁹/l). Zaleca się przeprowadzenie oznaczenia liczby neutrofilii przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie przyjmowania leku – raz na miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co kwartał. U pacjentów z neutropenią (ANC <1,5 x 10⁹/l) należy przerwać podawanie produktu Kineret i ściśle monitorować bezwzględną liczbę neutrofilów. Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Kineret u pacjentów z neutropenią nie były oceniane [28].

Zdarzenia dotyczące płuc

W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i nadciśnienia płucnego głównie u dzieci i młodzieży z chorobą Stillą

leczonych inhibitorami IL-6 i IL-1, w tym produktem Kineret. Wydaje się, że pacjenci z trisomią 21 stanowią znaczny odsetek tych przypadków. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z produktem Kineret [28].

Immunosupresja

Nie badano wpływu leczenia na istniejące nowotwory złośliwe. Nie zaleca się stosowania produktu Kineret u pacjentów z wcześniej istniejącymi nowotworami złośliwymi [28].

Nowotwory złośliwe

Pacjenci z RZS mogą być bardziej narażeni (średnio 2–3 krotnie) na rozwój chłoniaka. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo nie obserwowano wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych [28].

Szczepienia

Brak danych dotyczących skutków szczepienia inaktywowanymi antygenami (innymi niż taksoidy tężcowy i błoniczy) u pacjentów otrzymujących Kineret. Brak danych dotyczących zarówno wpływu szczepień szczepionkami zawierającymi żywe organizmy, jak i wpływu wtórnych dróg przenoszenia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe organizmy u pacjentów otrzymujących Kineret. W związku z tym szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy nie należy stosować jednocześnie z produktem Kineret [28].

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności między pacjentami >65 roku życia i młodszymi pacjentami. Doświadczenie w leczeniu CAPS, FMF i choroby Still'a u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Z uwagi na z reguły większą częstość występowania zakażeń w populacji osób starszych, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów [28].

Jednoczesne stosowanie produktu Kineret i antagonistów TNF- α

Jednoczesne podawanie Kineret i etanerceptu lub innych antagonistów TNF- α nie jest zalecane [28].

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg na 100 mg), Kineret uznaje się zatem za „wolny od sodu” [28].

Zdarzenia niepożądane

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z RZS najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, u większości pacjentów miały one

nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w badaniach u pacjentów z RZS przy zalecanej dawce (100 mg / dobę) była porównywalna z placebo (7,1% w porównaniu z 6,5% w grupie placebo). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów leczonych produktem Kineret w porównaniu z pacjentami otrzymujących placebo (1,8% vs. 0,7%). Zmniejszenie liczby neutrofilii występowało częściej u pacjentów otrzymujących Kineret w porównaniu z placebo [28].

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z CAPS (NOMID/CINCA), w 5-letnim okresie obserwacji, 14 pacjentów (32,6%) zgłosiło 24 ciężkie zdarzenia niepożądane. Jedenaście ciężkich zdarzeń u 4 (9,3%) pacjentów uznano za związane z produktem Kineret. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [28].

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z FMF pochodzą ze zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i opublikowanych wyników z badań klinicznych. Nie istnieją żadne przesłanki, wynikające z tych badań lub ze zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wskazujące na to, że ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z CAPS, FMF lub chorobą Still'a jest inny niż u pacjentów z RZS, z wyjątkiem ryzyka wystąpienia MAS u pacjentów z chorobą Still'a [28].

Brak działań niepożądanych w ogólnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów z CAPS, FMF lub chorobą Still'a z wyjątkiem pacjentów z RZS z ryzykiem wystąpienia MAS u pacjentów z chorobą Still'a [28].

Poniżej zestawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (Tabela 19).

Tabela 19.

Bardzo częste, częste i niezbyt częste zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem Kineret [28]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Ból głowy, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	Ciężkie zakażenia, neutropenia, trombocytopenia	reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i świąd, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, wysypka

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Swedish Orphan Biovitrum AB [28]

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 marca 2002 roku; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2007 r. [28].

Status refundacyjny w Polsce

Lek jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.86: Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, R89.8, D89.9) [44].

8. Bibliografia

1. Stoffels M, Simon A. The Concept of Autoinflammatory Diseases *The Autoimmune Diseases* 2014.
2. Moghaddas F. (2020) Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J* 50(2):151–164.
3. McGonagle D, McDermott MF. (2006) A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med* 3(8):e297.
4. Postępski J, Opoks-Winiarska V, Olesińska E. (2009) Zespoły gorączek nawrotowych i cyklicznych. *Przegląd Reumatologiczny* 26(2):6–7.
5. Rodzinna gorączka śródziemnomorska. orpha.net Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=920&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Rodzinna-gor--czka--ure-dziemnomorska&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Rodzinna-gor--czka--ure-dziemnomorska&title=Rodzinna%20gor%C4%85czka%20%C5%9Br%C3%B3dziennomorska&search=Disease_Search_Simple (12.3.2021).
6. (2015) Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant human monoclonal antibody to human IL-1beta of the IgG1/K class for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (Familial Cold Urticaria Syndrome (FCUS), Muckle-Wells Syndrome (MWS), and Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID), also known as Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome (CINCA)). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/07/439-recombinant-human-monoclonal-antibody-human-il-1beta-igg1/k-class-treatment-cryopyrin-associated-periodic-syndromes-familial-cold-urticaria-syndrome-fcus_en.pdf (12.3.2021).
7. Goldsmith. (2010) Zespoły gorączek nawrotowych Periodic Fever Syndrome wersja polska. *Pediatrics po Dyplomie* 14(5):43–51.
8. PRINTO, Eurofever and Eurotraps Projects, Toplak N, Frenkel J, Ozen S, De Benedetti F, Hofer M, Kone-Paut I, Girschick H, Neven B, Ozdogan H, Kummerle-Deschner J, Arostegui J, Simon A, Stojanov S, i in. (2011) The Eurofever Registry for autoinflammatory diseases: results of the first 15 months of enrolment. *Pediatr Rheumatol* 9(S1):P303, 1546-0096-9-S1-P303.
9. Finetti M, Federici S, Frenkel J, Ozen S. (2018) Lesson from the Eurofever registry after 10 years of enrollment. *Pediatric Rheumatology* 16(Suppl 2):P170.
10. Wolska-Kuśnierz B, Więsik-Szewczyk E. (2021) Recognition and treatment of autoinflammatory diseases in Poland – where are we in 2021? *JHPOR* 2:.
11. Kostecka A. (2018) Choroby autozapalne u dzieci i dorosłych. Termedia Dostęp: <https://www.termedia.pl/reumatologia/Choroby-autozapalne-u-dzieci-i-doroslych,29281.html> (12.3.2021).
12. Kuemmerle-Deschner JB, Haug I. (2013) Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 5(6):315–329.
13. Marino A, Tirelli F, Giani T, Cimaz R. (2020) Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). *Journal of Translational Autoimmunity* 3:100031.
14. 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.
15. 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.
16. Opoka-Winiarska V, Postępski J, Olesińska E. (2009) Zespoły autozapalne zależne od białka kriopyryny. *Przegląd Reumatologiczny* 5(28):3–6.
17. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, Onat AM. (2011) Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int* 31(5):623–628.
18. 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.
19. Mulders-Manders CM, Kanters TA, Daele PLA van, Hoppenreijns E, Legger GE, Laar JAM van, Simon A, Hakkaart-van Roijen L. (2018) Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):59.

20. Hilst JCH van der, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, Meer JWM van der, Simon A, International HIDS Study Group. (2008) Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 87(6):301–310.
21. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Genc G, Kuru O. (2011) Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 29(6 Suppl 69):S127-132.
22. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Nalcacioglu H, Bilgici A, Kuru O. (2014) Functional capacity, strength, and quality of life in children and youth with familial Mediterranean fever. *Pediatr Phys Ther* 26(3):347–352.
23. (2016) Okresowe Zespoły Zależne Od Kriopiryny (CAPS). PRINTO Dostęp: [https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/PL/info/pdf/17/Okresowe-Zespo%C5%82y-Zale%C5%BCne-Od-Kriopiryny-\(CAPS\)](https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/PL/info/pdf/17/Okresowe-Zespo%C5%82y-Zale%C5%BCne-Od-Kriopiryny-(CAPS)) (12.3.2021).
24. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L. (2016) EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 75(4):644–651.
25. Galozzi P, Baggio C, Bindoli S, Oliviero F, Sfriso P. (2018) Development and Role in Therapy of Canakinumab in Adult-Onset Still's Disease. *Front. Pharmacol.* 9:1074.
26. Rondeau J-M, Ramage P, Zurini M, Gram H. (2015) The molecular mode of action and species specificity of canakinumab, a human monoclonal antibody neutralizing IL-1 β . *mAbs* 7(6):1151–1160.
27. (2017) ChPL Ilaris (kanakinumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_en.pdf (2.3.2021).
28. ChPL Kineret (anakinra). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf (2.3.2021).
29. Prescribing Information: Ilarias (canakinumab). FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125319s100lbl.pdf (19.3.2021).
30. Prescribing Information: Kineret (anakinra). FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103950s5189lbl.pdf (19.3.2021).
31. Program lekowy B.86. LECZENIE WRODZONYCH ZESPOŁÓW AUTOZAPALNYCH (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9). Minister Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/e7852c82-14ef-40a2-9921-96f6f8d9adfe>.
32. Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, Silva CAA da, Magalhães CMR de, Sacchetti SB, Ferriani VPL, Piotto DGP, Souza Cavalcanti A de, 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 familial Mediterranean fever. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 56(1):37–43.
33. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, Amselem S, Gershoni-Baruch R, Touitou I, Ben-Chetrit E. (2013) Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 43(3):387–391.
34. for the PeRA-Research Group, Kavrul Kayaalp G, Sozeri B, Sönmez HE, Demir F, Cakan M, Oztürk K, Karadag SG, Otur Yener G, Ozdel S, Baglan E, Celikel E, Sahin N, Gezgin Yildirim D, Eker Omeroglu R, i in. (2021) Adherence to best practice consensus guidelines for familial Mediterranean fever: a modified Delphi study among paediatric rheumatologists in Turkey. *Rheumatol Int*.
35. 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.
36. Jeyaratnam J, Frenkel J. (2020) Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Front. Immunol.* 11:1150.
37. Ben-Chetrit E. (2020) Management of familial Mediterranean fever. UpToDate (3.3.2021).
38. Nigrovic PA. (2021) Cryopyrin-associated periodic syndromes and related disorders Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS). UpToDate (8.11.2021).
39. Padeh YC, Rubinstein A. (2019) Hyperimmunoglobulin D syndrome: Management. UpToDate (3.3.2021).
40. Kallinich T, Blank N, Braun T, Feist E, Kiltz U, Neudorf U, Oommen PT, Weseloh C, Wittkowski H, Braun J. (2019) Evidenzbasierte Therapieempfehlungen für das familiäre Mittelmeerfieber: Eine gemeinsame Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. *Z Rheumatol* 78(1):91–101.
41. (2019) Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. Dostęp: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tumor-necrosis-factor-receptor-associated-periodic-syndrome/> (3.3.2021).
42. Terreri 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.

43. 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.
44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (29.10.2021).
45. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra) we wskazaniu: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA), zespołu Muckle-Wellsa (MWS), zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.16.2016. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/169/AWA/169_AWA_OT.4350.16_2016_Kineret_CAPS_16.09.16.pdf (19.3.2021).
46. HTA Consulting. Ikarpro.pl.
47. Rekomendacja nr 61/2016 z dnia 30 września 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kineret, anakinra, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes). AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/169/REK/RP_61_2016_Kineret.pdf.
48. Opinia Rady Przejrzystości nr 40/2017z dnia 20 lutego 2017 roku w sprawie objęcia refundacją Kineret(anakinra) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/028/ORP/U_7_51_170220_opinia_40_Kineret_off-label.pdf.
49. (2020) AOTMiT, Opinia Rady Przejrzystości (20/2020). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_3_25_200120_o_20_anakinra_off_label_cykliczny.pdf (3.3.2021).
50. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Mapy potrzeb zdrowotnych. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3405> (25.3.2021).
51. (2010) HAS, Transparency Committee Opinion, Canakinumab, Ilaris. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ilaris_ct_7256.pdf (3.3.2021).
52. (2014) HAS, Transparency Committee Opinion, Canakinumab, Ilaris. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/ilaris_caps_ct13241.pdf (3.3.2021).
53. (2017) HAS, Commission de la Transparence, Canakinumab, Ilaris. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16220_ILARIS_PIC_EI_Avis3_CT16220.pdf (3.3.2021).
54. (2017) PBAC, Public Summary Document, Canakinumab (Ilaris), Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/canakinumab-psd-november-2017.pdf> (3.3.2021).
55. (2011) CADTH, CEDAC Final Recommendation, Canakinumab (Ilaris)- Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_ilaris_Jan-28-2011.pdf (2.3.2021).
56. (2017) SMC, Statement of advice: Canakinumab (Ilaris) (no.1268/17). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1413/canakinumab_ilaris_non_sub_final_july_2017_for_website.pdf (2.3.2021).
57. (2019) AOTMiT, Opinia Prezesa Agencji w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opinie programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D.89.8, D89.9)” (BP.4320.26.2019.TN). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/227/REK/BP.4320.26.2019_zm_PL_z.autozapalne.pdf (5.3.2021).
58. (2014) PBAC, Public Summary Document, Anakinra (Kineret), A.Menarini Australia Pty Ltd. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/anakinra-psd-11-2014.pdf> (3.3.2021).
59. (2014) HAS, Transparency Committee, Opinion, Anakinra, Kineret. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/kineret_en_ct13551.pdf (3.3.2021).
60. (2020) HAS, Commission de la Transparence, Anakinra, Kinret. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18838_KINERET_FMF_PIC_EI_AvisDef_CT18838.pdf (3.3.2021).
61. (2015) SMC, Statement of advice: Anakinra (Kineret) (no.1116/15). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1243/anakinra_kineret_non_sub_final_nov_2015_for_website.pdf (2.3.2021).

62. 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.
63. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP, Martini A, Gattorno M, Ruperto N, EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. (2014) Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 73(12):2168–2173.

9. Spis tabel

Tabela 1.	Rozpowszechnienie analizowanych ZGN [5–7].....	12
Tabela 2.	Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w rejestrze Eurofever (Finetti 2018) [9]	12
Tabela 3.	Liczba zdiagnozowanych pacjentów z poszczególnymi ZGN objętych opieką w Polsce [10].....	13
Tabela 4.	Patogeneza ZGN [13].....	13
Tabela 5.	Algorytm diagnostyczny i objawy chorobowe ZGN [7, 14].....	14
Tabela 6.	Fenotyp kliniczny poszczególnych zespołów CAPS (FACS, MWS, NOMID/CINCA) [4]	15
Tabela 7.	Kryteria diagnostyczne FMF [4].....	15
Tabela 8.	Opóźnienie diagnozy od momentu wystąpienia pierwszych objawów na podstawie danych Eurofever (Finetti 2018) [9].....	16
Tabela 9.	Przebieg naturalny i rokowanie poszczególnych ZGN [4, 7, 15, 16].....	17
Tabela 10.	Porównanie wskazań rejestracyjnych i właściwości farmakokinetycznych ANA i KAN [27, 28].....	19
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia postępowania w autozapalnych ZGN	21
Tabela 12.	Leki dostępne w ramach PrL B.86 [44].....	26
Tabela 13.	Leki dostępne na receptę, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu ZGN w zależności od wskazania rejestracyjnego ^a [44]	26
Tabela 14.	Realizacja programu lekowego B.86 [46]	39
Tabela 15.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dla KAN i ANA w przedmiotowych wskazaniach.....	41
Tabela 16.	Zalecane dawki początkowe preparatu Ilaris w ZGN (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF) [27].....	50
Tabela 17.	Bardzo częste, częste i niezbyt częste zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem Ilaris [27].....	54
Tabela 18.	Schemat dawkowania preparatu Kineret w CAPS i FMF [28].....	57
Tabela 19.	Bardzo częste, częste i niezbyt częste zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem Kineret [28].....	60

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja chorób autozapalnych i autoimmunologicznych [3]	11
Rysunek 2. Mechanizm działania KAN i ANA	19
Rysunek 3. Podsumowanie zaleceń terapeutycznych w omawianych ZGN (opracowanie własne na podstawie [14, 15, 24, 32–39, 41–43]).....	24
Rysunek 4. Zmiany w obrębie PrL B.86 w czasie od chwili jego wprowadzenia	37
Rysunek 5. Schemat dawkowania preparatu Ilaris u chorych na CAPS [27].....	51
Rysunek 6. Schemat dawkowania preparatu Ilaris u chorych na TRAPS, HIDS/MKD i FMF [27].....	52