



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Anakinra

w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:

inne wrodzone zespoły autozapalne:

- TRAPS;

- poligenowe zespoły autozapalne

mediowane przez IL-1- Zespół Schnitzlera;

- amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego

finansowania leków zawierających daną substancję

czynną we wskazaniach innych niż wymienione

w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.43.2022

(Aneks do opracowania nr: OT.4321.57.2019)

Data ukończenia: 14.12.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

AA	wtórna amyloidoza
ACR	American College of Rheumatology
AIDA	AutoInflammatory Disease Alliance
AIDAI	skala Auto-Inflammatory Diseases Activity Index
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAPS	Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (ang. catastrophic antiphospholipid syndrome)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRP	białko c-reaktywne (ang. C-reactive protein)
csDMARD	klasyczne przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. classic Disease-modifying antirheumatic drugs)
DIRA	Niedobór antagonisty receptora interleukiny IL-1 (ang. deficiency of il-1receptor antagonist)
DMARDS	przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-modifying antirheumatic drugs)
DRR	drug retention rate
ELUAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESR	odczyn Biernackiego (ang. erythrocyte sedimentation rate)
FDA	Federalna Agencja Leków
FMF	Rodzinna gorączka śródziemnomorska (ang. Familial Mediterranean Fever)
HIDS	Gorączka okresowa związana z hipergammaglobulinemią D (ang. hyper-immunoglobulin D syndrome)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IL-1	interleukina 1
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MKD	niedobór kinazy mewalonianowej (ang. mevalonate kinase deficiency)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. Next-Generation Sequencing)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. Randomized controlled trial)
PFAPA	zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych (ang. periodic fever with aphthous pharyngitis adenitis)
PFMS	zespół przewlekłej gorączki mięśniowej (ang. Protracted febrile myalgia syndrome)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
SAA	stężenie białka amyloidowego A w surowicy (ang. serum amyloid A)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAPS	Zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów (ang. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
ZS	Zespół Schnitzlera (ang. Schnitzler syndrome)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	10
3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.3. Podsumowanie	15
4. Źródła	16
5. Załączniki	17
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań	17
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	18
5.2.1. TRAPS	18
5.2.2. Poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1 – Zespół Schnitzlera	19
5.2.3. Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.57.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 20/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku (nazwa w BIP „Wykaz opinii nt. substancji czynnych we wskazaniach pozarejestacyjnych”) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej anakinra we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- Inne wrodzone zespoły autozapalne:
 - TRAPS;
- Poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1:
 - Zespół Schnitzlera.
- Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.10.2022 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2019 r.

Ze względu na fakt, że w ww. raporcie nie podano przeszukanych źródeł danych, w niniejszym opracowaniu sprawdzono, czy istnieją aktualizacje wytycznych opisanych w poprzednim raporcie. Ponadto, wytycznych klinicznych poszukiwano także na stronach polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych zajmujących się przedmiotową tematyką. Korzystano również z wyszukiwarki internetowej (zastosowano następujące słowa kluczowe w języku polskim i angielskim: rekomendacje / wytyczne / stanowisko / konsensus, TRAPS / zespół gorączki nawrotowej, zespół Schnitzlera, amyloidoza wtórna).

W ramach wyszukiwania odnaleziono 2 nowe wytyczne dla wskazania TRAPS (Hansmann 2020 i ELUAR/ACR 2021). Dla pozostałych wskazań nie odnaleziono nowych dokumentów wytycznych klinicznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
TRAPS	
<p>Hansmann 2020 (Niemcy)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dziedzicznych zespołów autozapalnych (CAPS, TRAPS, MKD/HIDS)</p> <p>Poniżej przedstawiono informacje na temat leczenia TRAPS.</p> <p>Kilka opcji leczenia TRAPS jest poparte dowodami: inhibicja IL-1 za pomocą kanakinumabu jest skuteczną i aktualnie jedyną zarejestrowaną formą leczenia TRAPS. Terapia za pomocą innych inhibitorów IL-1 lub inhibitorem TNF-α etanerceptem, powoduje znaczącą poprawę objawów i parametrów laboratoryjnych.</p> <p>U pacjentów z TRAPS bez odpowiedzi lub z częściową odpowiedzią na terapię, leczenie ukierunkowane na inne szlaki zapalne może być ważną alternatywą. Leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) powodowało złagodzenie objawów u 75% pacjentów z TRAPS, ale rzadko prowadziło do skutecznego ustąpienia zapalenia. Kortykosteroidy również mogą mieć natychmiastowy, lub krótkotrwały wpływ na zapalenie u większości pacjentów.</p> <p>W TRAPS decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane na podstawie: fenotypu choroby, aktywności choroby oraz oceny ryzyka. Dla osiągnięcia remisji kluczowe jest prowadzenie regularnego monitorowania oraz ciągłe dostosowywanie sposobu leczenia.</p> <div data-bbox="403 1205 1332 1892" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Evaluation of TRAPS phenotype and disease activity</p> <p style="text-align: center;">Intermittent, mild severe, continuous</p> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>On-demand therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptomatic therapy NSAIDs, steroids During relapse IL-1 inhibition (Anakinra) During relapse IL-1 inhibition (Canakinumab) </div> <div style="text-align: center;"> <p>Continuous therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Continuous IL-1 inhibition (Canakinumab 2mg/kg/4weeks) Continuous IL-1 inhibition (Anakinra 2mg/kg/day) Continuous TNF-Inhibition (Etanercept) </div> </div> <hr/> <p style="text-align: center;">Evaluation of disease activity after 1-3 month: Target achieved?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>No</p> <p>Switch strategy from on-demand to continuous therapy</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>No</p> <p>Adjust dose- and/or interval or change medication (IL1- to TNF-Inhibition)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Yes</p> <p>Continue therapy in selected form and dosage</p> </div> </div> <hr/> <p style="text-align: center;">Monitoring of disease activity: every 3 months Monitoring of disease damage: every 6 months including ADDI Damage Score Monitoring of health-related quality of life: every 6 months</p> </div> <p>Rysunek 1. Schemat leczenia pacjentów z TRAPS Hansmann 2020</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ELUAR/ACR 2021 (Międzynarodowe)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia oraz monitorowania chorób autozapalnych powiązanych z IL-1: CAPS, TRAPS, MKD oraz DIRA.</p> <p>Poniżej przedstawiono informacje na temat TRAPS.</p> <p>A. U pacjentów z TRAPS występują przewlekłe oraz okresowe zaostrzenia zapalenia systemowego lub zapalenia poszczególnych organów. Jeżeli nie są one leczone, prowadzą do postępującego uszkodzenia narządów, chorobowości i zwiększonej śmiertelności. Diagnostyka i leczenie pacjentów z TRAPS powinna być prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół i powinna obejmować: ocenę systemowego zapalenia, powikłania związane z chorobą oraz długoterminową terapię. [siła dowodów: 5, poziom rekomendacji: D, wskaźnik zgodności ekspertów: 9,5±0,7];</p> <p>B. U pacjentów z przewlekłymi lub epizodycznymi zaostrzeniami systemowego zapalenia o niewiadomej przyczynie (w tym z podwyższonym poziomem CRP i ESR) i objawami klinicznymi wskazującymi na TRAPS, należy jak najszybciej przeprowadzić diagnostykę obejmującą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - testy genetyczne; - badanie kliniczne koncentrujące się na określeniu których organów dotyczy zapalenie; - screening pod kątem chorób i dolegliwości związanych z leczeniem chorób współistniejących. <p>[siła dowodów: 5, poziom rekomendacji: D, wskaźnik zgodności ekspertów: 9,8±0,6]</p> <p>C. Diagnostyka genetyczna TRAPS jest wymagana, ponieważ ułatwia rozpoczęcie leczenia celowanego, pozwala na przeprowadzenie konsultacji ze specjalistą od genetyki oraz przedstawienie rokowania. W ramach diagnostyki genetycznej TRAPS należy zastosować technikę sekwencjonowania nowej generacji (NGS) [siła dowodów: 4, poziom rekomendacji: C, wskaźnik zgodności ekspertów: 8,9±1,6]</p> <p>D. Celem terapii powinna być kontrola objawów klinicznych i normalizacja laboratoryjnych biomarkerów zapalenia ogólnoustrojowego. Terapia powinna być dostosowana o indywidualnego przebiegu choroby u pacjenta (ang. treat-to-target approach) [siła dowodów: 5, poziom rekomendacji: D, wskaźnik zgodności ekspertów: 9,6±0,8]</p> <p>E. Celami długoterminowego monitorowania choroby powinno być:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowanie terapii dostosowanej do potrzeb rosnącego dziecka oraz zapobieganie wystąpieniu ogólnoustrojowym i narządowo specyficznym objawów zapalnych; - nauka samodzielnego podejmowania decyzji dotyczących terapii; - u nastolatków zadbać o przekazanie opieki nad pacjentem do lekarza dla dorosłych (gdy osiągnie odpowiedni wiek) <p>[siła dowodów: 5, poziom rekomendacji: D, wskaźnik zgodności ekspertów: 9,6±0,9]</p> <p>F. <u>Terapia inhibitorami IL-1 jest preferowanym sposobem leczenia. Terapię inhibitorami IL-1 można rozpocząć, gdy istnieje silne kliniczne podejrzenie rozpoznania TRAPS [siła dowodów: 4, poziom rekomendacji: C, wskaźnik zgodności ekspertów: 9,5±0,9]</u></p> <p>G. W nawiązaniu do infekcji wirusowych, w tym COVID-19, terapia inhibitorami IL-1 nie powinna być zakłócana, gdyż zaprzestanie leczenia może prowadzić do nawrotu zapalenia [siła dowodów: 4, poziom rekomendacji: C, wskaźnik zgodności ekspertów: 9,5±0,8];</p> <p>H. <u>W leczeniu TRAPS, inhibitory IL-1 są skuteczniejsze od przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs) w osiągnięciu remisji choroby oraz zapobieganiu długoterminowym komplikacjom [siła dowodów: 4, poziom rekomendacji: C, wskaźnik zgodności ekspertów: 9,6±0,9]</u></p> <p>Terapie zalecane przez FDA i EMA w leczeniu TRAPS: kanakinumab u pacjentów pediatrycznych 2–4 mg/kg/q4w, u dorosłych >40 kg, 150–300 mg/q4w. [siła dowodów: 1b]</p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1a: przegląd systematyczny badań RCT; • 1b: badanie RCT; • 2a: przegląd systematyczny badań kohortowych; • 2b: badanie kohortowe (w tym pojedyncze badanie RCT niskiej jakości); • 3a: przegląd systematyczny badań case–control; • 3b: pojedyncze badanie case–control; • 4: serie przypadków (w tym badania kohortowe oraz case–control niskiej jakości); • 5: opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub na podstawie badania opartego na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub " first principles". <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A: na podstawie zgodnych badań z poziomu 1; • B: na podstawie zgodnych badań z poziomu 2 lub 3 lub na podstawie ekstrapolacji badań 1 poziomu; • C: na podstawie zgodnych badań z poziomu 4 lub na podstawie ekstrapolacji badań 2 lub 3 poziomu; • D: na podstawie badań poziomu 5 lub na podstawie niespójnych lub niejednoznacznych badań dowolnego poziomu; <p>Wskaźnik zgodności ekspertów – na podstawie odpowiedzi od ekspertów, skala 0-10, 0- całkowicie się nie zgadzam ze stwierdzeniem, 10 – całkowicie zgadzam się ze stwierdzeniem; średnia±SD.</p>

Dla wskazania TRAPS w odnalezionych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania leku anakinra. Przedstawiono natomiast zalecenia dla stosowania inhibitorów IL-1, do których należy analizowana substancja. W wytycznej Hansmann 2020 wskazano, iż terapia za pomocą inhibitorów IL-1 lub, powoduje znaczącą poprawę objawów i parametrów laboratoryjnych. W wytycznej ELUAR/ACR 2021 wskazano, iż terapia inhibitorami IL-1 jest preferowanym sposobem leczenia. Terapię inhibitorami IL-1 można rozpocząć, gdy istnieje silne kliniczne podejrzenie rozpoznania TRAPS. Dodatkowo wskazano, iż w leczeniu TRAPS, inhibitory IL-1 są skuteczniejsze od przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDS) w osiągnięciu remisji choroby oraz zapobieganiu długoterminowym komplikacjom.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dnia 17.12.2022 analityk przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące od daty ostatniego wyszukiwania z raportu nr OT.4321.57.2019, tj. od 13.12.2019 r., w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii lekowych.

Strategie przedstawiono w rozdz. 5.2. do niniejszego opracowania. Zastosowano kweryndy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów (TRAPS) Poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1: Zespół Schnitzlera <p><i>Komentarz: Włączano badania dotyczące leczenia oraz obejmujące pacjentów, u których w powikłaniach wtórnych wystąpiła amyloidoza.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych <p><i>Komentarz: Włączano badania dotyczące leczenia amyloidozy wtórnej u pacjentów z wrodzonymi zespołami autozapalnymi.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> anakinra <p><i>Komentarz: roztwór do wstrzykiwań (s.c.)</i></p>	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> dowolny <p><i>Komentarz: w przypadku braku badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, włączano badania bez grupy kontrolnej</i></p>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji <p><i>Komentarz: w pierwszej kolejności szukano badań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych, a w przypadku ich nieodnalezienia – badań pierwotnych</i></p>	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku angielskim lub polskim Publikacje pełnotekstowe 	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia. <p><i>Komentarz: Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji.</i></p>

Analogicznie do raportu OT.4321.57.2019 przyjęto, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, najpierw na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań wykonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu (osiągnięto 100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono:

- w przeglądzie dotyczącym **TRAPS**: 2 przeglądy systematyczne (Arnold 2022 i Kuemmerle-Deschner 2020) oraz 2 retrospektywne badania obserwacyjne real-word (Gaggiano 2021 i Vitale 2021);
- w przeglądzie dotyczącym **zespołu Schnitzlera**: 1 przegląd systematyczny (Arnold 2022) oraz 1 retrospektywne badanie kohortowe (Cirsafulli 2022);
- w przeglądzie dotyczącym **amyloidozy wtórnej**: 2 przeglądy systematyczne (Giat 2022 i Rodrigues 2020) oraz 1 retrospektywne badania obserwacyjne (Ugurlu 2020);

W poniższym rozdziale przedstawiono skrótowy opis metodyki i wyników odnalezionych badań. W przypadku publikacji obejmujących szerszą populację, opisywano wyniki wyłącznie dotyczące analizowanego rozpoznania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu

TRAPS

Arnold 2022

Metodyka

Przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa biologicznych inhibitorów IL-1 w leczeniu chorób powiązanych z układem immunologicznym. Wyszukiwanie badań przeprowadzono w bazie PubMed. Uwzględniono okres: 1.01.1984-31.12.2020.

Wyniki

Odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia dla analizowanego wskazania – serię przypadków, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania anakinry u 5 pacjentów ze zdiagnozowanym TRAPS. Po rozpoczęciu terapii anakinrą u wszystkich pacjentów nastąpiło szybkie ustąpienie objawów oraz normalizacja markerów reakcji fazy ostrej. Efekt terapeutyczny utrzymywał się przez cały okres trwania terapii (4- 20 miesięcy). Jednak po zaprzestaniu stosowania anakinry u wszystkich pacjentów nastąpił nawrót choroby w ciągu 3 do 8 dni. Nie obserwowano znaczących działań niepożądanych ani poważnych działań niepożądanych.

Kuemmerle-Deschner 2020

Metodyka

Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa aktualnie dostępnych terapii w leczeniu CAPS, HIDS/MKD oraz TRAPS. Przeszukano bazy danych: PubMed (od 1996 r.), EmBase (od 1996 r.) i Cochrane Library (od 2005 r.). jako datę odcięcia wskazano 6 października 2017 r. Do badania włączano publikacje opisujące randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne real-world. Włączano badania w których przedstawiono wyniki dla co najmniej 1 leku biologicznego, wykluczano badania których wzięło udział < 5 pacjentów.

Poniżej przedstawiono informacje z publikacji dotyczące stosowania anakinry w leczeniu TRAPS. W publikacji uwzględniono 7 badań dotyczących terapii TRAPS, z czego w 6 była stosowana anakinra.

Wyniki

W badaniach w których raportowano wystąpienie całkowitej (CR) i częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie, 33% pacjentów uzyskało CR zarówno na początku terapii jak i w długim okresie leczenia. W innych badaniach wskazano, iż pacjenci leczeni anakinrą byli skutecznie leczeni za pomocą tego leku, uzyskując poprawę w zakresie: statusu funkcjonalnego, kontroli choroby i zapobieganiu jej nawrotom.

Gaggiano 2021

Metodyka

Retrospektywne, wieloośrodkowe (13 ośrodków) badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu opisu efektów leczenia za pomocą anakinry lub kanakinumabu u pacjentów z mutacją R92Q genu TNFRSF1A u których występowały ataki gorączki zapalnej. Dodatkowo poszukiwano również markerów klinicznych i laboratoryjnych przewidujących wystąpienie odpowiedzi całkowitej. W badaniu uwzględniono pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych. Występowanie innych mutacji niż wskazana powyżej oraz diagnoza innych schorzeń w przebiegu których występują ataki gorączki zapalnej (zespół PFAPA, MIZS, choroba Still, zespół Behçeta) stanowiły kryterium wykluczenia z badania.

W ramach badania analizowane dane z następujących punktów czasowych: wystąpienie pierwszych objawów, moment postawienia diagnozy, początek terapii inhibitorami IL-1, następnie po 1, 3, 6, 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz ostatnia wizyta.

Ocenę aktywności choroby przeprowadzono za pomocą skali AIDAI, zmiany poziomu markerów prozapalnych: białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein, CRP) oraz odczyn Biernackiego (ang. erythrocyte sedimentation rate (ESR)), ocena „efektu oszczędzającego steroidy” (ang. steroid-sparing effect) oraz ogólnej oceny odpowiedzi na leczenie.

Anakinra była podawana w dawce:

- pacjenci < 50 kg, 1–2 mg/kg/dzień;
- pacjenci > 50 kg, 100 mg/dzień.

Wyniki

W badaniu uwzględniono dane z 20 terapii, które zostały przeprowadzone u 19 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił $20,2 \pm 14,8$ lata (zakres 1-52 lata). 15 pacjentów spełniało kryteria wystąpienia TRAPS. Anakinra była zastosowana w 16 terapiach, w 4 podano kanakinumab.

Mediana czasu terapii wynosiła 17 miesięcy (IQR=38, zakres 1-120 miesięcy). W 75% przypadków leczenie za pomocą inhibitorów IL-1 było pierwszą terapią biologiczną podaną pacjentom, w pozostałych 25% przypadków była to od 2 do 4 linii leczenia biologicznego. W trakcie trwania 45% terapii (9) konieczne było dostosowanie dawki leków: obniżenie dawki (n=2), podwyższenie dawki (n=1), skrócenie odstępów czasu między podaniem leków (n=2) lub ich wydłużenie (n=4).

U 13 pacjentów (68%) uzyskano odpowiedź całkowitą, u 2 pacjentów (11%) uzyskano odpowiedź częściową, u 4 pacjentów (21%) nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Wśród 15 pacjentów z diagnozą TRAPS, odpowiedź całkowitą uzyskało 11 chorych (79%), odpowiedź częściową uzyskał 1 pacjent (7%), a brak odpowiedzi wystąpił u 2 chorych (14%).

Mediana wyniku w skali AIDAI spadła z 10 (IQR=28) do:

- 3 (IQR=8) po 1 miesiącu terapii ($p < 0,001$);
- 0,5 (IQR=3,3) po 3 miesiącach terapii ($p < 0,001$);
- 0 (IQR=2,5) po 6 miesiącach terapii ($p < 0,001$).

Średni wynik ESR spadł w ciągu 12 miesięcy terapii z $40,8 \pm 24,8$ mm/h w baseline do $9,1 \pm 4,5$ mm/h po 12 miesiącach ($p < 0,001$).

Mediana CRP spadła w trakcie 12 miesięcy terapii z 3.0 mg/dl (IQR=1,9 mg/dl) w baseline do 0,3 mg/dl (IQR=0,3 mg/dl) po 12 miesiącach ($p < 0,001$).

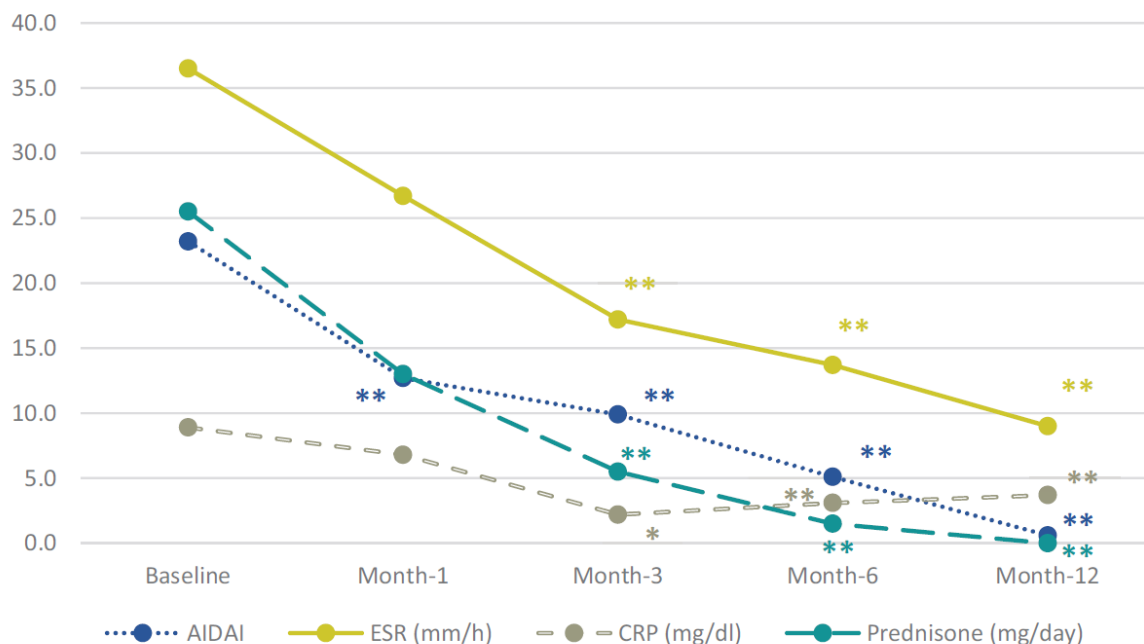
Znaczący wynik dla efektu oszczędzającego sterydy wystąpił po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi: średnia dawka prednizon zmniejszyła się z $19,1 \pm 19,3$ mg/dzień w baseline do $4,0 \pm 5,7$ mg/dzień w 3 miesiącu terapii ($p = 0,004$).

Terapia biologiczna w trakcie ostatniej wizyty monitorującej była dalej stosowana u 13 pacjentów (65%), zaprzestano jej u 7 chorych (35%). Terapia była przerywana z powodu: pierwotnej nieskuteczności u 3 pacjentów (15%), pierwotnej nieskuteczności i bezpieczeństwa terapii u 1 pacjenta (5%), wtórnej nieskuteczności u 1 pacjenta (5%) oraz z powodu słabego compliance pomimo wystąpienia odpowiedzi całkowitej u 2 pacjentów (10%).

Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane jako łagodne: u 2 pacjentów (10%) wystąpiły reakcje w miejscu podania, u 1 pacjenta (5%) wystąpił ucisk klatki piersiowej co doprowadziło do przerwania terapii, u 1 pacjenta (5%) wystąpiła anemia, u 1 pacjenta (5%) wystąpiło nawracające zapalenie pęcherza moczowego. Wszystkie zdarzenia niepożądane, z wyjątkiem ostatniego, wystąpiły u pacjentów leczonych anakinrą.

Wnioski

W niniejszej pracy opisano wyniki terapeutyczne największej jak dotąd dostępnej w literaturze kohorty pacjentów z R92Q leczonych inhibitorami IL-1. Ponad dwie trzecie z nich wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie i było leczonych do ostatniej wizyty kontrolnej, z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 17 miesięcy. W grupie która odpowiedziała na leczenie istotnie częściej stwierdzano obecność objawów klinicznych typowych dla TRAPS (tj. rumieniowej wędrującej wysypki skórnej) oraz nawrotowo-remisyjny przebieg choroby.



Rysunek 2. Wyniki dla ocenianych w badaniu parametrów w zakresie czasu: baseline-12 miesięcy [Gaggiano 2021]

Vitale 2021

Metodyka

Retrospektywne badanie obserwacyjne real-world przeprowadzone na podstawie analizy danych z włoskiego rejestru sieci AIDA (ang. AutoInflammatory Disease Alliance). Celem badania był opis roli terapii biotechnologicznych w leczeniu TRAPS oraz próba identyfikacji markerów wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Analizowano dane z okresu 2000-2018 r. Diagnoza TRAPS było u wszystkich pacjentów potwierdzona na podstawie badań genetycznych (NGS).

W badaniu analizowano następujące punkty czasowe: początek terapii, po 1 i 3 miesiącach oraz jeżeli było to konieczne ponownie co każde 3 miesiące. Uwzględniono następujące terapie: anakinra, kanakinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab, tocilizumab.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było opisanie zastosowania terapeutycznego leków biologicznych, czasu terapii lekiem biologicznego, stosowanych dawek i ich zamian w czasie, przyczyny odstawienia leków biologicznych, odpowiedzi na leczenie z rozróżnieniem na CR, PR i "niepowodzenie", oraz określenie współczynnika „drug retention rate” (DRR).

Drugorzędowymi punktami końcowymi było wykazanie istotnych statystycznie spadków dla następujących zdarzeń:

- częstość występowania objawów zgłaszanych w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia biologicznego, w porównaniu z poprzednimi 12 miesiącami;
- czas trwania epizodów zapalnych obserwowanych podczas wizyty kontrolnej po 12 miesiącach terapii, w porównaniu z czasem obserwowanym na początku leczenia biologicznego;
- liczba pacjentów leczonych kortykosteroidami oraz dzienne zużycie kortykosteroidów (mg/dobę, prednizonu lub jego odpowiednika) wśród pacjentów, którym podawano sterydy podczas wizyt w 3-, 6- i 12-miesiącu, w porównaniu z początkiem leczenia biologicznego.
- ESR, CRP, SAA oraz wynik skali AIDAI w 1, 3, 6, 12 miesiącu terapii i podczas ostatniej wizyty kontrolnej w porównaniu z początkiem leczenia biologicznego.

Poniżej przedstawiono informacje z publikacji dotyczące stosowania anakinry w leczeniu TRAPS

Wyniki

W ramach badania przeanalizowano dane kliniczne, laboratoryjne oraz dotyczące terapii zastosowanych u 44 pacjentów rasy kaukaskiej leczonych w 16 ośrodkach. Anakinra była stosowana w terapii 26 pacjentów, w tym 22 pacjentów pediatrycznych i 4 dorosłych (w momencie rozpoczęcia terapii).

CR wystąpiła u 17/26 pacjentów (65%).

PR wystąpiła u 4/26 pacjentów (15%).

Brak odpowiedzi na leczenie wystąpił u 5/26 pacjentów (20%).

Zespół Schnitzlera

Arnold 2022

Metodyka

Przegląd systematyczny na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych skierowanych na IL-1 w zaburzeniach immunologicznych w ramach którego wyszukiwano badań randomizowanych, prospektywnych i serii przypadków: kanakinumab vs placebo, rilonacept vs placebo, anakinra vs placebo publikowanych w bazach PubMed do 31 grudnia 2020 r. Poniżej przedstawiono wyniki badań dla anakinry.

Wyniki

W trzech seriach przypadków oceniano zastosowanie anakinry u łącznie 27 pacjentów z tym zespołem. Zastosowanie anakinry spowodowało znaczną poprawę średniego wyniku QoL u 19 z 21 (90%) pacjentów z zespołem Schnitzlera. Podobne wyniki zostały przedstawione przez *Gran et al.*, u trzech pacjentów i w *de Koning et al.*, u kolejnych trzech pacjentów, wykazując odpowiedź na leczenie na poziomie 100%.

Dyskusja i wnioski

Dowody na stosowanie anakinry w zespole Schnitzlera wykazały bardzo istotną skuteczność wykazaną w opisach serii przypadków.

Cirsafulli 2022

Metodyka

Retrospektywne badanie kohortowe, wielośrodkowe. Jako kryterium włączenia przyjęto spełnienie przez pacjentów kryteriów diagnostycznych Strasburga. Dane liczbowe zostały przedstawione jako mediana (IQR). W badaniu brali udział pacjenci z zespołem Schnitzlera którzy stosowali anakinrę.

Wyniki

Łącznie było w badaniu 15 pacjentów (8 kobiet, 7 mężczyzn), którym podano łącznie 24 kursy terapii lekami biologicznymi (16 anakinry, 8 kanakinubu). Pacjenci byli leczeni między styczniem 2001 a grudniem 2019 r. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 19 miesięcy (zakres: 8,5-51,3 miesiąca). Mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła 64,0 lat (zakres 56,0-72,5 lata), a mediana okresu follow-up wynosiła 5 lat (zakres 2,0-8,0 lat). Przed rozpoczęciem terapii biologicznej u wszystkich chorych zastosowano kortykosteroidy, a u 11 podano klasyczne przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARD): metotreksat (n=5), kolchicynę (n=5), cyklosporynę (n=3), azatioprynę (n=1), mykofenolan mofetylu (n=1), cyklofosfamid (n=1).

U 15 pacjentów podano 16 kursów terapii anakinrą, z czego u 14 była to pierwsza zastosowana terapia biologiczna. Korzyść ze stosowania anakinry odniosło 7 pacjentów. Pozostała 7 przerwała terapię z powodu: 3 pacjentów - wtórny brak skuteczności, 3 pacjentów - działania niepożądane (2 odczyny w miejscu podania, 1 ciężka reakcja alergiczna), 1 pacjent – wtórna nieskuteczności i białaczka. Anakinra była stosowana jako leczenie 2. linii w 1 przypadku (po niepowodzeniu leczenia tocilizumabem). U 1 pacjenta wznowiono stosowanie anakinry po czasowym odstawieniu i próbie leczenia infliksymabem. Jeden pacjent zmarł w trakcie terapii anakinrą, z powodu postępującego szpiczaka mnogiego.

Mediana czasu trwania terapii anakinrą wynosiła 20,0 miesięcy (zakres: 6,0-58,3).

W trakcie ostatniej wizyty monitorującej wszyscy pacjenci byli w trakcie terapii inhibitorem IL-1: 8 anakiną (7 przyjmowało dawkę 100 mg/dzień, 1 przyjmował dawkę 200 mg/dzień), a 7 było leczonych kanakinubem.

Wśród 9 pacjentów, którzy byli leczeni prednizonem na początku ostatniej linii leczenia biologicznego, mediana jego dawki na początku terapii wynosiła 12,5 mg/dzień (zakres: 10,0-18,8), natomiast w trakcie ostatniej wizyty follow-up dawka wynosiła 5,0 mg/kg (zakres: 0-7,5; p=0,02).

Odsetek pacjentów kontynuujących terapię lekiem biologicznym (ang. retention rate) wynosił dla anakinry 67% po 1 roku i 59,6% po 2 roku.

Dyskusja i wnioski

W tej wielośrodkowej kohorcie pacjentów z zespołem Schnitzlera, leczenie inhibitorem IL-1, zastosowane jako leczenie 1, 2 lub 3 linii, umożliwiło uzyskanie dobrej kontroli choroby i redukcję stosowania kortykosteroidów

u pacjentów, którzy nie odpowiadali na csDMARDs i/lub na inne przeciwreumatyczne leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs). Optymalne dawkowanie tych leków musi być dostosowane do każdego pacjenta.

Amyloidoza wtórna (AA)

Poniżej opisano wyłącznie wyniki dotyczące stosowania anakinry w amyloidozie wtórnej (AA).

Giat 2022

Metodyka

Badanie polegało na wykonaniu przeglądu systematycznego za pomocą wyszukiwarki PubMed, w celu odnalezienia badań skupiających się na stosowaniu substancji czynnej anakinra w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej (FMF), uwzględniając następujące charakterystyki pacjentów: oporność na kolchicynę, **amyloidoza wtórna (AA)**, przeszczep nerki, zespół przewlekłej gorączki mięśniowej (PFMS), terapia rozpoczęta na żądanie pacjenta, bóle nóg, artretyzm, tymczasowe przerwanie przyjmowania kolchicyny, wiek pacjentów, ciąża i laktacja.

Wyniki

Odnalezione przez autorów badania wskazują na wynikającą ze stosowania anakinry stabilizację, regresję i normalizację poziomu białka w moczu (w tym u pacjentów u których stwierdzono białkomocz w zakresie nerczycowym). Korzystny efekt jest zauważalny jedynie u pacjentów we wczesnym stadium amyloidozy. Na podstawie odnalezionych badań nie jest możliwe oszacowanie skuteczności stosowania anakinry w monoterapii – bez kolchicyny – w zapobieganiu amyloidozy.

Wnioski

Regresję lub stabilizację białkomoczu należy interpretować jako efekt zmniejszenia odkładania się amyloidu A, w związku z czym następuje obniżenie toksyczności. Innym powodem może być zmniejszenie zapalenia nerek związanego z IL-1.

Rodriges 2020

Metodyka

Badanie polegało na wykonaniu przeglądu systematycznego publikacji w bazie Medline via PubMed, opublikowanych między rokiem 1947 a majem 2019 roku. Wyszukiwano publikacji skupiających się na amyloidozie, niedoborze kinazy mewalonowej (mavelonate kinase deficiency, MKD) oraz zespole hiperimmunoglobulinemii D. W ramach badania przedstawiono 20 przypadków MKD w przebiegu amyloidozy.

Wyniki

Spośród 20 odnalezionych opisów przypadków 13-stu stanowiło mężczyzn, 7 stanowiło kobiety, z medianą wieku równą 26,5 roku (zakres 4-62 lata). Pacjenci pochodzili z północnej Europy (n=7), Włoch (n=3), wschodniej Europy (n=3), Wielkiej Brytanii (n=3), Niemiec, Hiszpanii, Algierii i Turcji (po n=1). Głównymi objawami amyloidozy były: zespół nefrotyczny (n=15), późne stadium choroby nerek bez zespołu nefrotycznego (n=5) lub zespół nefrotyczny w późnym stadium choroby nerek (n=8).

Pięciu pacjentów zmarło, w tym dwóch przed wprowadzeniem na rynek terapii biologicznych, 9-ciu przeszczepiono nerkę. Kolchicyna stosowana była u siedmiu pacjentów, podejrzewając współistnienie FMF lub zespołu gorączek nawracających, bezskutecznie. U 8 pacjentów stosowano anakinrę, z jedną CR, pięcioma PR oraz dwoma przypadkami nieskutecznego leczenia. Stosowano również etanercept u 7-iu pacjentów, z czterema CR, jedną PR oraz dwoma przypadkami nieskutecznego leczenia. Stosowano również tocilizumab u 6 pacjentów – uzyskano 4 CR oraz jedną PR. W trzech przypadkach po przeszczepie nerek nastąpił nawrót amyloidozy.

Wnioski

Pacjenci z MKD oraz przebiegającą amyloidozą mogą uzyskać korzyść kliniczną z przeszczepu nerki. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać terapię biologiczną celowaną w cytokiny prozapalne, w tym anti-IL1 (anakinra), anti-TNF lub receptory anti-IL6.

Ugurlu 2020

Metodyka

Badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia amyloidozy wtórnej (AA) w przebiegu FMF za pomocą leków anti-IL1 – anakinrą (100 mg/dziennie podskórną) z/lub kanakinumabem (150 mg/dziennie podskórną). Oceniani byli pacjenci, którzy stosowali lek anti-IL powyżej 3 miesięcy.

Wyniki

Pomiędzy rokiem 2010, a 2019 anakinrą z/lub kanakinumabem stosowano u 44 pacjentów. Mediana obserwacji leczenia za pomocą anti-IL1 wynosiła 26 miesięcy, u 10 pacjentów obserwacja przekroczyła 36 miesięcy. Wszyscy pacjenci stosowali kolchicynę, anakinrą stosowano u 36 pacjentów, kanakinumab u czworo. Czternastu pacjentów stosowało anakinrą do czasu publikacji badania, dwóch zmarło, a 20 przerwało leczenie. Powodami zaprzestania leczenia było: pogorszenie funkcjonalności nerek (n=9), niewystarczająca odpowiedź w zatrzymaniu objawów FMF (n=4), działania niepożądane w miejscu podania leku (n=4) oraz objawienie się chorób powiązanych z amyloidozą (n=2). Pojedynczy przypadek przerwał leczenie w związku z ustąpieniem białkomoczu i aktywności choroby po dwóch latach stosowania anakinry. Czternastu pacjentów zmieniło leczenie z anakinry na kanakinumab, czterech na tocilizumab. Po 26 miesiącach obserwacji 14 pacjentów nadal stosuje anakinrą, 16-stu stosuje kanakinumab.

Wnioski

Anakinra i kanakinumab, zgodnie z wynikami tego badania, są dobrze tolerowane, nie wywołują poważnych skutków ubocznych i zdarzeń niepożądanych. Szczególna korzyść uzyskują pacjenci po przeszczepie nerki. Po przeszczepie nerki należy rozważyć lek anti-IL1 w przebiegu FMF, w celu zapobiegnięcia nawrotu amyloidozy. Autorzy badania wskazują na potrzebę przeprowadzenia badań prospektywnych w celu potwierdzenia prawidłowości wyników oraz wniosków płynących z owego badania retrospektywnego.

3.3. Podsumowanie

TRAPS

Dla populacji TRAPS, w odnalezionych 2 przeglądach systematycznych, w opisach skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anakinry uwzględniono dane z kilku nielicznych serii przypadków. W badaniach wskazano, iż pacjenci byli skutecznie leczeni anakinrą, uzyskując poprawę w zakresie: statusu funkcjonalnego, kontroli choroby i zapobieganiu jej nawrotom. Wyniki te znajdują również potwierdzenie w odnalezionych badaniach obserwacyjnych, w których również wskazano na wysoką skuteczność anakinry w leczeniu TRAPS.

Zespół Schnitzlera

Dla populacji z zespół Schnitzlera, w 2 odnalezionych badaniach (przegląd systematyczny i badanie real-word) wskazano, iż pacjenci byli skutecznie leczeni anakinrą. Zastosowana terapia prowadziła do poprawy ich stanu zdrowia, również w przypadku chorych wcześniej nieskutecznie leczonych lekami przeciwreumatycznymi (csDMARDs, DMARDs).

Wtóra amyloidozą (AA)

Dla populacji z wtórną amyloidozą, w 2 odnalezionych przeglądach systematycznych wskazano na skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania anakinry w leczeniu tej grupy chorych. Stosowanie anakinry prowadziło do stabilizacji, regresji i normalizacji poziomu białka w moczu. Wyniki te znajdują również potwierdzenie w odnalezionych badaniach obserwacyjnych, w których również wskazano na wysoką skuteczność anakinry w leczeniu wtórnej amyloidozy.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Arnold 2022	D.D Arnold, A. Yalamanoglu, O. Boyman, Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders, Front Immunol. 2022 Jul 6;13:888392. doi: 10.3389/fimmu.2022.888392. eCollection 2022.
Cirsafulli 2022	F. Crisafulli, A. Vitale, C. Gaggiano, Retention Rate Of Il-1 Inhibitors In Patients With Schnitzler's Syndrome, Ann Rheum Dis: http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.3071
Gaggiano 2021	C. Gaggiano, D. Rigante, J. Hernández-Rodríguez, Antonio Vitale, Anakinra and canakinumab for patients with R92Q-associated autoinflammatory syndrome: a multicenter observational study from the AIDA Network, Ther Adv Musculoskel Dis 2021, Vol. 13: 1–11 DOI: 10.1177/1759720X211037178
Giat 2022	E. Giat, I. Ben-Zvi, M. Lidar, The Preferential Use of Anakinra in Various Settings of FMF: A Review Applied to an Updated Treatment-Related Perspective of the Disease, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 3956. https://doi.org/10.3390/ijms23073956
Kuemmerle-Deschner 2020	J.B. Kuemmerle-Deschner , R. Gautam, A.T. George, 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
Rodrigues 2020	F. Rodriguesa, J-B. Philitb, I. Giurgeac, AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: A report of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review of literature, Seminars in Arthritis and Rheumatism 50 (2020) 13701373
Ugurlu 2020	S. Ugurlu, B. Ergezen, B.H. Egeli, Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever, Rheumatology 2020;59:3892–3899 doi:10.1093/rheumatology/keaa211
Vitale 2021	A. Vitale, L. Obici , M. Cattalini, Biotechnological Agents for Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome—Therapeutic Outcome and Predictors of Response: Real-Life Data From the AIDA Network, Front Med (Lausanne). 2021 Jul 8;8:668173. doi: 10.3389/fmed.2021.668173. eCollection 2021
Rekomendacje kliniczne	
Hansmann 2020	S. Hansmann, E. Lainka, G. Horneff, Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative, Hansmann et al. Pediatric Rheumatology (2020) 18:17 https://doi.org/10.1186/s12969-020-0409-3
ELUAR/ACR 2021	M. Romano, Z S. Arici, D. Piskin, The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist, Ann Rheum Dis 2022;81:907–921.
Inne	
ChPL Anakinra	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2022 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
anakinrum	Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml	7 amp.-strz. po 0,67 ml	07350031442090	859,46	902,43	902,43	bezpłatny ^A	0,00
Anakinrum	Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml	7 amp.-strz. po 0,67 ml z podziałką	07350031443271	859,46	902,43	902,43	bezpłatny ^B	0,00

^A lek dostępny w ramach programu lekowego B. 86 Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10: E85, R50.0, D89.8, D89.9)

^B lek dostępny w ramach programu lekowego B. 86 Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10: E85, R50.0, D89.8, D89.9) oraz B.33 leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. TRAPS

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data aktualizacji: 17.12.2022

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: (((((((autosomal[Title/Abstract] AND dominant[Title/Abstract] AND familial[Title/Abstract] AND periodic[Title/Abstract] AND fever[Title/Abstract])) OR (((TRAPS[Title/Abstract] OR (((familial[Title/Abstract] AND Hibernian[Title/Abstract] AND fever[Title/Abstract])) OR (((((((Tumor[Title/Abstract] AND necrosis[Title/Abstract] AND factor[Title/Abstract])) OR TNF[Title/Abstract])) AND receptor*[Title/Abstract])) AND ((periodic*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract]))) AND (((("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR Anakinra[Title/Abstract]) OR Anakinr*[Title/Abstract] OR Kineret[Title/Abstract] OR Anril[Title/Abstract] OR Kinere*[Title/Abstract]) Filters: from 2019/12/13 - 3000/12/12	29

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji: 17.12.2022

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	348
#2	(anakinra):ti,ab,kw OR (Kineret):ti,ab,kw OR (Anril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	443
#3	MeSH descriptor: [Interleukin-1] explode all trees	973
#4	(interleukin 1):ti,ab,kw OR (interleukin1):ti,ab,kw OR (IL-1):ti,ab,kw OR (IL1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 904
#5	#3 OR #4	17 091
#6	(Inhibitor):ti,ab,kw OR (blocker):ti,ab,kw OR (antagonist):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144 937
#7	(Urine):ti,ab,kw OR (Febrile):ti,ab,kw OR (recombinant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75 603
#8	#7 AND #6 AND #5	433
#9	# OR #2 OR #8	898
#10	MeSH descriptor: [Hereditary Autoinflammatory Diseases] explode all trees	213
#11	(diseas*):ti,ab,kw OR (disorde*):ti,ab,kw OR (syndrom*):ti,ab,kw OR (Fever*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	678738
#12	(autoinflammator*):ti,ab,kw OR (auto-inflammator*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153
#13	#11 AND #12	149
#14	(Periodic):ti,ab,kw OR (Hereditary):ti,ab,kw OR (Recurrent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	351202
#15	MeSH descriptor: [Inflammation] explode all trees	12 571
#16	(Inflammatio*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47 673
#17	#15 OR #16	53 557
#18	#14 AND #17 AND #11	6 711
#19	#18 OR #13	6 838
#20	#19 OR #10	7 016
#21	#20 AND #9	59

5.2.2. Poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1 – Zespół Schnitzlera

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data aktualizacji: 17.12.2022

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: (((((((("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) OR Anakinra[Title/Abstract]) OR Anakinr*[Title/Abstract]) OR Kineret[Title/Abstract]) OR Anril[Title/Abstract]) OR Kinere*[Title/Abstract]))) AND (((("Schnitzler Syndrome"[Mesh]) OR ((Schnitzler[Title/Abstract]) AND disease*[Title/Abstract])) OR ((Schnitzler[Title/Abstract]) AND syndrom*[Title/Abstract])) Filters: from 2019/12/13 - 3000/12/12	18

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji: 17.12.2022

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	348
#2	(anakinra):ti,ab,kw OR (Kineret):ti,ab,kw OR (Anril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	443
#3	MeSH descriptor: [Interleukin-1] explode all trees	973
#4	(interleukin 1):ti,ab,kw OR (interleukin1):ti,ab,kw OR (IL-1):ti,ab,kw OR (IL1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 904
#5	#3 OR #4	17 091
#6	(Inhibitor):ti,ab,kw OR (blocker):ti,ab,kw OR (antagonist):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144 937
#7	(Urine):ti,ab,kw OR (Febrile):ti,ab,kw OR (recombinant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75 603
#8	#7 AND #6 AND #5	433
#9	# OR #2 OR #8	898
#10	MeSH descriptor: [Schnitzler Syndrome] explode all trees	2
#11	"Schnitzler syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#12	Schnitzler:ti,ab,kw and "disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#13	#10 or #11 or #12	14
#14	#9 and #13	2
#15	#14 and Filters: Publication date from 2019	0

5.2.3. Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data aktualizacji: 17.12.2022

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: (((("Amyloidosis"[Mesh]) OR Amyloidos*[Title/Abstract])) AND (((((((("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) OR Anakinra[Title/Abstract]) OR Anakinr*[Title/Abstract]) OR Kineret[Title/Abstract]) OR Anril[Title/Abstract]) OR Kinere*[Title/Abstract]))) Filters: from 2019/12/13 - 3000/12/12	33

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji: 17.12.2022

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	348
#2	(anakinra):ti,ab,kw OR (Kineret):ti,ab,kw OR (Anril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	443
#3	MeSH descriptor: [Interleukin-1] explode all trees	973
#4	(interleukin 1):ti,ab,kw OR (interleukin1):ti,ab,kw OR (IL-1):ti,ab,kw OR (IL1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 904

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	#3 OR #4	17 091
#6	(Inhibitor):ti,ab,kw OR (blocker):ti,ab,kw OR (antagonist):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144 937
#7	(Urine):ti,ab,kw OR (Febrile):ti,ab,kw OR (recombinant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75 603
#8	#7 AND #6 AND #5	433
#9	# OR #2 OR #8	898
#10	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	137
#11	"amyloidosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	526
#12	"amyloidoses":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#13	#10 or #11 or #12	545
#14	#9 and #13	2
#15	#14 and Filters: Publication date from 2019	1