



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Anakinra
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:
inne wrodzone zespoły autozapalne:
- TRAPS, FMF po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;
- 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

Raport nr: OT.4321.57.2019

Data ukończenia: 15 stycznia 2020 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.2.1. Zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów (TRAPS).....	7
3.2.2. Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF), po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny	8
3.2.3. Poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1 – Zespół Schnitzlera	9
3.2.4. Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych	9
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13
5.2.1. TRAPS	13
5.2.2. FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny	14
5.2.3. Poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1 – Zespół Schnitzlera	14
5.2.4. Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych	15

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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu AOTMiT nr BOR.434.5.2017, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości nr 40/2017 z dnia 20 lutego 2017 r. w sprawie objęcia refundacją leku Kineret (anakinra) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ORP 40/2017].

Leki stosowane w ramach programu lekowego B.86. Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10: E85, R50.9, D89.8, D89.9), we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) zawierające substancję czynną anakinra:

Substancja czynna	Nazwa leku, postać, dawka, wielkość opakowania zewnętrznego, Kod EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych do oceny
anakinra	Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., kod EAN: 07350031442090	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne wrodzone zespoły autozapalne: <ol style="list-style-type: none"> a) TRAPS; b) FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny. 2. Poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL-1: <ol style="list-style-type: none"> a) Zespół Schnitzlera. 3. Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.

Niniejszy raport 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

Dnia 23.12.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2017 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, FMF / rodzinna gorączka nawrotowa, zespół Schnitzlera, amyloidoza wtórna).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych klinicznych nowszych niż wskazane w raporcie AOTMiT z 2017 r. Natomiast odnaleziono publikację NORD (National Organization for Rare Disorders) z 2019 r., w której opisano leczenie stosowane w TRAPS.

Tabela 1. Podsumowanie odnalezionych publikacji dotyczących praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
TRAPS – zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów	
NORD 2019 (USA)	<p>Jako standardową terapię wskazano wysokie dawki kortykosteroidów (np. prednizon) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne w leczeniu gorączki, przy czym zaznaczono, że nie mają one wpływu na redukcję częstości ataków.</p> <p>Na podstawie mechanizmu choroby można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - etanercept (skuteczny w redukcji objawów i poziomu markerów zapalnych, ale nie prowadzi do całkowitej normalizacji symptomów; wskazano również słaby <i>compliance</i>), - kanakinumab (skuteczny w redukcji częstości i ciężkości ataków choroby), - anakinrę (skuteczna w redukcji częstości i ciężkości ataków choroby, bardzo dobrze tolerowana pod kątem bezpieczeństwa stosowania produktu). <p><i>Brak informacji o źródłach finansowania. Brak oceny jakości dowodów.</i></p>

W raporcie Agencji z 2017 r., podobnie jak w opisywanych powyżej zaleceniach dotyczących TRAPS (SHARE 2015, ACR 2015) wskazywano na stosowanie: etanerceptu, kanakinumabu i anakinry. Ponadto, w ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych w 2017 r. odnaleziono zalecenia dla pozostałych analizowanych wskazań. W FMF jako leczenie z wyboru wytyczne (EULAR 2016, Terreri 2016, Bonilla 2015, Hentgen 2013) wskazywały kolchicynę, natomiast w terapii drugiego rzutu anakinrę, kanakinumab oraz rilonacept. W zespole Schnitzlera konsensus ekspercki (Simon 2013) wskazywał, że leczenie prowadzone jest z zastosowaniem anakinry. W ramach wyszukiwania wytycznych w kierunku amyloidozy (w raporcie Agencji z 2017 r.) również nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących ściśle terapii amyloidozy wtórnej. Opisano natomiast zalecenia dotyczące TRAPS, w wyniku którego może wystąpić amyloidoza. W takim przypadku wśród terapii wymieniano: anakinrę, kanakinumab oraz rilonacept. Również wytyczne dotyczące FMF opisywały przypadki prowadzące do amyloidozy, gdzie w pierwszej linii wskazywano kolchicynę, a następnie leki blokujące IL-1 anty-TNF.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitik AOTMiT dnia 13.12.2019 r. przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące od daty ostatniego wyszykiwania z raportu nr BOR.434.5.2017, tj. od 01.02.2017 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 zał. 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) Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF), po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny 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 BOR.434.5.2017 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**: retrospektywny przegląd dokumentacji pacjentów Ozen 2017;
- w przeglądzie dotyczącym **FMF**: przegląd systematyczny Wu 2018 oraz badanie RCT Ben-Zvi 2017 (uwzględnione w przeglądzie Wu 2018 – w związku z tym, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od opisywania jego wyników);
- w przeglądzie dotyczącym **zespołu Schnitzlera**: badanie prospektywne Rowczenio 2018;
- w przeglądzie dotyczącym **amyloidozy wtórnej**: dwa badania retrospektywne – Lane 2017 i Akar 2018 (badanie na podstawie przeglądu dokumentacji pacjentów).

Publikacje Ozen 2017 oraz Akar 2018 zostały odnalezione również w ramach przeglądu abstraktów dot. FMF, ale zostały włączone jedynie w ramach przeglądów dla TRAPS i amyloidozy wtórnej (odpowiednio). W ramach przeglądu dotyczącego FMF nie opisano ich z uwagi na niższy poziom wiarygodności w porównaniu z pozostałymi odnalezionymi dowodami naukowymi dla tego wskazania (m.in. przegląd systematyczny).

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. Zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)

Tabela 3. Opis metodyki i wyników badania dotyczącego TRAPS (Ozen 2017)

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Ozen 2017</p> <p>Brak informacji o konflikcie interesów autorów.</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (USA, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Wielka Brytania, Izrael, Turcja) badanie retrospektywne opierające się na przeglądzie dokumentacji pacjentów z rozpoznaniem: TRAPS, ciężką FMF, acydurią mewalonianową/zespołem hiperimmunoglobulinemii D (MKD/HIDS).</p> <p>Analizowano dokumentację 134 pacjentów z rozpoznaniem FMF (N=49), TRAPS (N=47) i MKD/HIDS (N=38). Populacja badana obejmowała pacjentów leczonych w latach 2008-2012 r. Do analizy włączono pacjentów, dla których okres follow-up wynosił co najmniej 1 rok.</p> <p>Pacjenci z rozpoznaniem TRAPS musieli wykazywać niewystarczającą odpowiedź na kortykosteroidy, pacjenci z FMF – na kolchicynę. Szczegółowe kryteria włączenia opisano w publikacji źródłowej.</p> <p>Punkty końcowe: czas leczenia, przyczyny przerwania leczenia, poprawa stanu funkcjonalnego, kliniczna i biochemiczna odpowiedź.</p> <p>Całkowitą odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako normalizację objawów związanych z chorobą.</p> <p>Odpowiedź biochemiczna odnosiła się do normalizacji poziomów CRP/SAA (mediana <10 mg/litr).</p> <p>Pacjenci z rozpoznaniem TRAPS – interwencje:</p> <p>I linia (N=43): anakinra (n=17), kanakinumab (n=2), etanercept (n=24)</p> <p>II linia (N=12): anakinra (n=9), kanakinumab (n=2), adalimumab (n=1)</p> <p>III linia (N=4): anakinra (n=1), kanakinumab (n=2), tocylizumab (n=1).</p>	<p>Wyniki pacjentów z TRAPS analizowano w podziale na subpopulacje pod względem mutacji R92Q. Kohorta TRAPS-R92Q (z obecnością mutacji) liczyła 6 pacjentów, kohorta TRAPS (z innymi mutacjami niż R92Q) liczyła 41 pacjentów.</p> <p>W kohorcie pacjentów z TRAPS R92Q całkowitą odpowiedź kliniczną i biochemiczną osiągnął 1 pacjent (50%) z grupy otrzymującej anakinrę (N=2) i 1 pacjent (25%) z grupy otrzymującej w I linii etanercept (N=4).</p> <p>W kohorcie TRAPS pacjenci leczeni w pierwszej linii anakinrą mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi klinicznej (p=0,03) i biochemicznej (p<0,01) w porównaniu do pacjentów leczonych etanerceptem.</p> <p>Wśród pacjentów, którzy wymagali podania kolejnych linii leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy poszczególnymi terapiami.</p> <p><u>Ograniczenia:</u> Retrospektywny charakter badania oraz niska liczebność analizowanej grupy.</p>

CRP (ang. *C-reactive protein*) – białko C-reaktywne, SAA – surowicy amyloid A

3.2.2. Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF), po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny

Tabela 4. Opis metodyki i wyników z przeglądu systematycznego dotyczącego FMF (Wu 2018)

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Wu 2018 (Cochrane Review)</p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group.</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony m.in. w bazach: Cochrane (CENTRAL) the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) do 21.08.2018 r., Ovid MEDLINE od 1950 do sierpnia 2018 r., Ovid Embase od 1980 do sierpnia 2018 r. oraz chińskich bazach informacji biomedycznej w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w redukcji stanów zapalnych w FMF. Przeszukano także rejestry badań klinicznych, referencje badań. Włączano publikacje o każdym statusie i w jakimkolwiek języku.</p> <p>P: pacjenci (dzieci i dorośli) z FMF zdiagnozowanym według odpowiednich kryteriów (dorośli wg kryteriów Tel Hashomer, dzieci wg kryteriów Yalcinkaya)</p> <p>I: kolchicyna, anakinra, rilonacept, etanercept, infl ksymbal, talidomid, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) preparat ImmunoGuard¹ i kanakinumab (dodane w analizie <i>post-hoc</i>)</p> <p>C: placebo lub brak leczenia</p> <p>Planowano również wykonać porównanie pomiędzy poszczególnymi interwencjami.</p> <p>O: <i>pienwszorzędowe:</i> liczba pacjentów doświadczających epizodów choroby; czas trwania epizodu FMF oraz odstępy pomiędzy atakami; <i>zapobieganie wtórnej amyloidozie;</i> <i>drugorzędowe:</i> zdarzenia niepożądane; reakcja ostrej fazy (ocena poziomów ESR, WBC, CRP, SAA, koncentracja fibrynogenu)</p> <p>S: RCT (grup równoległych oraz <i>cross-over</i>).</p>	<p>Do przeglądu włączono 9 badań (14 publikacji) obejmujących łącznie 249 pacjentów z FMF.</p> <p>Pięć badań miało charakter badań <i>cross-over</i> (Dinarello 1974, Goldstein 1974, Hashkes 2012, Wright 1977, Zemer 1974), cztery badania były badaniami z grupami równoległymi (Amaryan 2003, Ben-Zvi 2017, Kosan 2004, Polat 2016).</p> <p>Wieć prób wynosiły od 10 (Goldstein 1974) do 90 uczestników (Polat 2016).</p> <p>Anakinrę (100 mg/dzień, podawaną s.c.) z placebo porównywano w jednym badaniu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na kolchicynę (Ben-Zvi 2017).</p> <p>W pozostałych badaniach porównywano kolchicynę z placebo (4 badania: Dinarello 1974, Goldstein 1974, Wright 1977, Zemer 1974), ImmunoGuard z placebo (1 badanie: Amaryan 2003) rilonacept z placebo (1 badanie: Hashkes 2012) oraz oceniano różne dawkowanie kolchicyny (2 badania: Kosan 2004, Polat 2016).</p> <p>Poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące terapii anakinrą.</p> <p><u>Badanie Ben-Zvi 2017:</u> RCT, N = 25: anakinra n = 12, placebo n = 13, okres obserwacji: 4 miesiące.</p> <p>W ocenie liczby pacjentów doświadczających epizodów choroby wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy anakinrą a placebo w każdym ocenianym okresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 mies. obserwacji (RR = 0,72 [95%CI: 0,47; 1,11]); - 2 mies. obserwacji (RR = 0,76 [95%CI: 0,54; 1,07]); - 4 mies. obserwacji (RR = 0,76 [95%CI: 0,54; 1,07]). <p>Raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść anakinry w porównaniu z placebo w ocenie poziomu CRP (MD = -16,00 [95%CI: -27,38; -4,62]).</p> <p>W ocenie poziomu SAA wykazano brak różnic statystycznie pomiędzy anakinrą a placebo (MD = -99,20 [95%CI: -204,69; 6,29]).</p> <p>Raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 16,7% w grupie anakinry i 30,8% w grupie kontrolnej. Najczęściej były to: reakcja w miejscu wkłucia, bóle głowy, stany przedomdleniowe (ang. <i>presyncope</i>), duszność, swędzenie. Różnice pomiędzy grupami w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie były istotne statystycznie (RR = 0,54 [95%CI: 0,12; 2,44]).</p> <p><u>Jakość badań w przeglądzie:</u> W większości badań zidentyfikowano wysokie ryzyko utraty oraz nieznanne ryzyko selekcji, detekcji oraz raportowania. Badanie Ben-Zvi 2017 było jednoznacznie ocenione jako badanie o niskim ryzyku wystąpienia błędów.</p>

RCT (ang. *randomized controlled trial*) – randomizowane badanie kliniczne, ESR (ang. *erythrocyte sedimentation rate*) – odczyn Biernackiego (OB) / wskaźnik opadania erytrocytów, WBC (ang. *white blood cells*) – białe krwinki, RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne, MD (ang. *mean difference*) – różnica średnich, CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności.

¹ preparat zawierający: *Andrographis paniculata* Nees., *Eleutherococcus senticosus* Maxim., *Schizandra chinensis* Bail. oraz *Glycyrrhiza glabra* – przyp. analityka Agencji na podstawie informacji z publikacji Wu 2018.

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

Tabela 5. Opis metodyki i wyników z badania dotyczącego zespołu Schnitzlera (Rowczenio 2018)

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Rowczenio 2018</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Ministry of Economy and Competitiveness / European Fund for Regional Development; Spanish Ministry of Economy and Competitiveness; Swedish Orphan Biovitrum AB (granty).</p>	<p>Przeprowadzone w dwóch ośrodkach (<i>National Amyloidosis Centre</i> oraz <i>Leeds Teaching Hospitals NHS Trust</i>) badanie prospektywne z udziałem pacjentów z zespołem Schnitzlera, którzy zgłosili się do ww. klinik w latach 2000-2015 (N = 21).</p> <p>Włączeni pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne Strasbourg dla zespołu Schnitzlera. Wszyscy pacjenci przeszli kompleksowe badania kliniczne i laboratoryjne (w tym ocenę genetyczną, biochemiczną krwi i moczu, analizę stężenia wybranych cytokin) oraz ocenę jakości życia.</p> <p>Mediana czasu od pierwszych objawów choroby do włączenia leczenia anakinrą u 20 pacjentów wyniosła 62 miesiące (zakres: 21-276 miesięcy). U jednego pacjenta zdiagnozowano wtórną amyloidozę – pacjent zmarł z powodu powikłań (niewydolność nerek) przed włączeniem terapii anakinrą.</p>	<p>W publikacji wskazano, że u 95% pacjentów zaobserwowano cofnięcie objawów choroby. Wyniki szczegółowe wskazują, że spośród 20 pacjentów, którzy otrzymali anakinrę u 19 pacjentów (95%) raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 1 pacjenta (5%) częściową.</p> <p>Mediana trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 60 miesięcy (zakres: 15-115 miesięcy).</p> <p>Po zastosowaniu terapii anakinrą (brak informacji o czasie obserwacji) raportowano istotną poprawę ($p < 0,0001$) w zakresie poziomu CRP (5 mg/l, zakres: 3-10 mg/l) w porównaniu do baseline (67 mg/l, zakres: 18-257 mg/l).</p> <p>Raportowano istotną poprawę jakości życia ocenianą wg kwestionariusza SF-36² ($p = 0,0003$).</p> <p>Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia anakinrą. W ramach zdarzeń niepożądanych raportowano łagodne infekcje, które uznano za niezwiązane bezpośrednio z podawaniem anakinry.</p> <p><u>Ograniczenia:</u> Część wyników z badania obejmowała okres obserwacji przed podaniem anakinry. U pacjentów poszukiwano i analizowano m.in. mutacje komórek linii zarodkowej i mutacje somatyczne oraz agregaty białka ASC i cytokiny. Ponadto, w publikacji nie podano definicji punktów końcowych, tj. całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie.</p>

3.2.4. Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych

Tabela 6. Opis metodyki i wyników z badań dotyczących amyloidozy (Akar 2018, Lane 2017)

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Lane 2017</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji.</p>	<p>Jednoośrodkowe badanie retrospektywne nad kohortą pacjentów z wtórną amyloidozą o nieznannej etiologii. Analizowano dane kliniczne 11 pacjentów.</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie.</p> <p>Całkowita odpowiedź lub remisja była zdefiniowana jako normalizacja poziomu SAA ≤ 10 mg/l oraz ustąpienie przewlekłych objawów choroby i jej zaostrzeń.</p> <p>Częściowa odpowiedź była zdefiniowana jako poprawa poziomu SAA i/lub ustąpienie objawów choroby.</p> <p>Interwencje: anakinra</p>	<p>Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 7,7 (3,4-8,2) lat.</p> <p>Całkowitą odpowiedź na leczenie raportowano u 45% pacjentów (n=5). Odpowiedź częściową uzyskało 36% pacjentów (n=4). U dwóch pacjentów (18%) nie raportowano odpowiedzi na leczenie anakinrą.</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (u pacjentów z odpowiedzią) wyniosła 1,8 (1-7,6) lat. Przy czym, mediana czasu terapii u tych pacjentów wynosiła 4,4 (zakres: 0,6-9) lat.</p> <p>Śród pacjentów z odpowiedzią (N=9), ośmiorgu wykonano scyntyografię SAP. U 5 (62,5%) z nich raportowano regresję, a u 3 (37,5%) stabilizację choroby w zakresie obciążenia amyloidem (ang. <i>amyloid load</i>).</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki poziomu SAA w badanej kohorcie.</p>

² Kwestionariusz przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń pozwalających ocenić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia to suma punktów oceny wszystkich 8 skal.

Badanie	Metodyka	Wyniki														
		<p>Tabela 7. Ocena poziomu SAA</p> <table border="1" data-bbox="1012 245 2033 491"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pacjenci</th> <th colspan="2">Poziom SAA, mg/l (zakres)</th> <th rowspan="2">Wartość p</th> </tr> <tr> <th>baseline</th> <th>mediana czasu obserwacji: 17 (4-28) dni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>wszyscy pacjenci (N=11)</td> <td>116 (39-238)</td> <td>9 (4-62)</td> <td>0,0047</td> </tr> <tr> <td>pacjenci z odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową) (N=9)</td> <td>74 (34-190)</td> <td>6 (4-16)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>W ramach zdarzeń niepożądanych raportowano przejściowe reakcje w miejscu wkłucia. Raportowano 4 zgony – przyczyna zgonu była niezwiązana z terapią anakinrą. Ograniczenia: Niska liczebność kohorty.</p>	Pacjenci	Poziom SAA, mg/l (zakres)		Wartość p	baseline	mediana czasu obserwacji: 17 (4-28) dni	wszyscy pacjenci (N=11)	116 (39-238)	9 (4-62)	0,0047	pacjenci z odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową) (N=9)	74 (34-190)	6 (4-16)	bd
Pacjenci	Poziom SAA, mg/l (zakres)			Wartość p												
	baseline	mediana czasu obserwacji: 17 (4-28) dni														
wszyscy pacjenci (N=11)	116 (39-238)	9 (4-62)	0,0047													
pacjenci z odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową) (N=9)	74 (34-190)	6 (4-16)	bd													
<p>Akar 2018</p> <p>Brak informacji o konflikcie interesów autorów.</p> <p>Źródło finansowania: Turkish Ministry of Health.</p>	<p>Wieloośrodkowe (21 ośrodków w Turcji) badanie retrospektywne opierające się na przeglądzie dokumentacji pacjentów z rozpoznaną FMF, wśród których znajdowali się pacjenci z amyloidozą wtórną.</p> <p>Analizowano dokumentację 172 pacjentów z rozpoznaniem FMF (z lub bez amyloidozy), którzy przez co najmniej 6 miesięcy stosowali terapię anty-IL1.</p> <p>Punkty końcowe: częstość ataków choroby, ocena badań laboratoryjnych (m.in. CRP, ESR, białko w dobowej zbiórce moczu), zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie, wymagające hospitalizacji lub wydłużenia czasu hospitalizacji, zagrażające życiu, prowadzące do niepełnosprawności lub zgonu).</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anakinra, s.c. (n = 151) – dawka: 100 mg/dzień – 96,5% pacjentów, 50-300 mg/dzień – pozostali pacjenci. - kanakinumab, s.c. (n = 21) – dawka: 150 mg co 4 tyg. – 67% pacjentów, 150 mg co 8 tyg. – 24% pacjentów, 150 mg co 12 tyg. – 9% pacjentów. <p>95% wszystkich pacjentów wcześniej otrzymywało kolchicynę.</p>	<p>Przyczynę leczenia anty-IL1 raportowano u 171 pacjentów: u 117 pacjentów (68%) z powodu oporności na kolchicynę, a u 28 (16%) z powodu dodatkowo rozwinięcia/progresji do amyloidozy. U 20 pacjentów (12%) leczenie anty-IL1 zastosowano z powodu wyłącznie progresji do amyloidozy. Średni czas leczenia wyniósł 19,6 (zakres: 6-98) miesięcy.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności leczenia raportowano łącznie dla anakinry i kanakinumabu – z tego powodu odstąpiono od ich przedstawienia.</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem anakinrą raportowano u 22 pacjentów. W grupie anakinry raportowano: reakcję anafilaktyczną (n=1), zapalenie płuc (n=1), ciężką neutropenię (n=1), reakcje w miejscu wkłucia (n = 16), infekcję opryszczkową (n=1), zapalenie tkanki łącznej (n = 1), rozwinięcie łuszczycy (n = 1).</p> <p>Terapia została zmieniona u 20 pacjentów: u 18 pacjentów na kanakinumab, u 2 – na anakinrę. Nie podano przyczyny.</p> <p>Ograniczenia: Ocena anakinry na podstawie powyższego badania jest ograniczona jedynie do bezpieczeństwa. Pozostałe wyniki raportowano łącznie dla anakinry i kanakinumabu. Ponadto, w badaniu nie podawano wyników odrębnie dla pacjentów z amyloidozą wtórną.</p>														

3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono 6 publikacji (przeгляд systematyczny i RCT dla FMF, badanie prospektywne dla zespołu Schnitzlera i 3 badania retrospektywne dla TRAPS i amyloidozy wtórnej).

Należy podkreślić, tak jak było to również wskazane w opracowaniu Agencji z 2017 r., że „amyloidozę wtórna towarzyszy występowaniu zespołów autozapalnych. Często występowanie amyloidozy wtórnej stanowi punkt końcowy w badaniach, ze względu na to, że jest to częste powikłanie występujące we wrodzonych zespołach autozapalnych. Leki stosowane w leczeniu zespołów autozapalnych wpływają także na zmniejszenie ryzyka wystąpienia amyloidozy wtórnej u tych pacjentów.”

W badaniu analizującym pacjentów z TRAPS (Ozen 2017) wykazano, że pacjenci leczeni anakinrą w pierwszej linii mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi klinicznej ($p=0,03$) i biochemicznej ($p<0,01$) w porównaniu do pacjentów leczonych etanerceptem. Natomiast wśród pacjentów, którzy wymagali podania kolejnych linii leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy poszczególnymi terapiami.

Przeгляд systematyczny dla pacjentów z FMF (Wu 2018) uwzględnił 1 badanie RCT porównujące anakinrę z placebo (Ben-Zvi 2017). W badaniu tym w ocenie liczby pacjentów doświadczających epizodów choroby wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy anakinrą a placebo w okresie 1, 2 oraz 4 miesięcy obserwacji. Raportowano natomiast różnice istotne statystycznie na korzyść anakinry w porównaniu z placebo w ocenie poziomu CRP. W ocenie poziomu SAA wykazano brak różnic statystycznie pomiędzy anakinrą a placebo. Raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 16,7% w grupie anakinry i 30,8% w grupie kontrolnej. Najczęściej: reakcje w miejscu wkłucia, bóle głowy, stany przedomdleniowe, duszność, swędzenie. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Schnitzlera (Rowczenio 2018) wykazano, że wskutek leczenia anakinrą u 95% pacjentów zaobserwowano cofnięcie objawów choroby. U 19 (95%) pacjentów raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 1 (5%) pacjenta częściową. Mediana trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 60 miesięcy (zakres: 15-115 mies.). Ponadto wskazano, że po zastosowaniu terapii anakinrą (brak informacji o czasie obserwacji) raportowano istotną poprawę ($p<0,0001$) w poziomie CRP w porównaniu do baseline oraz w zakresie jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36 ($p=0,0003$). W ramach zdarzeń niepożądanych raportowano łagodne infekcje (uznane za niezwiązane z leczeniem).

W badaniu z udziałem pacjentów z amyloidozą wtórna (Lane 2017) raportowano m.in. całkowitą odpowiedź na leczenie u 45% pacjentów oraz częściową odpowiedź u 36% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,8 (1-7,6) lat. W wyniku terapii anakinrą raportowano istotne obniżenie poziomu SAA u wszystkich pacjentów. W ramach zdarzeń niepożądanych raportowano przejściowe reakcje w miejscu wkłucia. Na podstawie badania retrospektywnego Akar 2018 możliwa była jedynie ocena bezpieczeństwa terapii anakinrą. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem anakinrą raportowano u 22 pacjentów, w tym: reakcje w miejscu wkłucia ($n = 16$), reakcję anafilaktyczną, zapalenie płuc, ciężką neutropenię, infekcję opryszczkową, zapalenie tkanki łącznej, rozwinięcie łuszczycy (po 1 pacjencie).

Ograniczenia poszczególnych badań wskazano w rozdziale 3.2. niniejszego opracowania przy opisie wyników.

W poprzednim opracowaniu Agencji (BOR.434.5.2017) opisano dowody naukowe dla każdego z analizowanych wskazań. Dla TRAPS analizę retrospektywną (Ozen 2016), dla FMF przeгляд systematyczny (van der Hilst 2016), badanie RCT (Ben-Zvi 2016) oraz analizy retrospektywne (Ozen 2016, Kucaksahin 2016), dla zespołu Schnitzlera dwie analizy retrospektywne (Neel 2014, Jain 2013), natomiast dla amyloidozy wtórnej przeгляд systematyczny opisany dla FMF (tj. van der Hilst 2016). Ponadto w opracowaniu przedstawiono dane bibliograficzne do opisów i serii przypadków analizujących ww. wskazania.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Akar 2018	Akar S, et al., Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients, <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2018 Jul;70(7):1090-1094
Lane 2017	Lane T, et al., Safety and efficacy of empirical interleukin-1 inhibition using anakinra in AA amyloidosis of uncertain aetiology, <i>Amyloid</i> . 2017 Sep;24(3):189-193
Ozen 2017	Ozen S, et al., International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/ Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome, <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2017 Apr;69(4):578-586
Rowczenio 2018	Rowczenio DM, et al., Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome, <i>Blood</i> . 2018 Mar 1; 131(9): 974–981
Wu 2018	Wu B, Xu T, Li Y, Yin X, Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever (Review), <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015 Mar 20;(3):CD010893

Rekomendacje kliniczne

NORD 2019	National Organization for Rare Disorders, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, https://rarediseases.org/rare-diseases/tumor-necrosis-factor-receptor-associated-periodic-syndrome/ (dostęp: 30.12.2019)
-----------	---

Pozostałe publikacje

BOR.434.5.2017	Anakinra w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: BOR.434.5.2017, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 16.02.2017, Warszawa
Obwieszczenie MZ – 20.12.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.105)
ORP 40/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 40/2017 w sprawie objęcia refundacją Kineret (anakinra) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5. Załączniki

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

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające anakinrę [Obwieszczenie MZ – z dn. 20.12.2019 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

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. TRAPS

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data aktualizacji: 13.12.2019 r.

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: Publication date from 2017/02/01	12

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji: 13.12.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	264
#2	"anakinra":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	303
#3	"Kineret":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50
#4	#1 or #2 or #3	476
#5	"TRAPS":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	261
#6	"familial Hibernian fever":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	"TNF receptor associated periodic syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#8	"tumor necrosis factor receptor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1829
#9	"periodic":ti,ab,kw and "syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	376
#10	#7 and #9	21
#11	#8 and #9	30
#12	"autosomal":ti,ab,kw and "dominant":ti,ab,kw and "familial":ti,ab,kw and "periodic":ti,ab,kw and "fever":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	#5 or #6 or #10 or #11 or #12	265

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	#4 and #13	4
#15	#14 and Filters: Publication date from 2017	2

5.2.2. FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed - data aktualizacji: 13.12.2019 r.

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 (((((((("Familial[Title/Abstract]) AND Mediterranean[Title/Abstract]) AND fever[Title/Abstract]) OR MEF[Title/Abstract]) OR (((benign[Title/Abstract]) AND paroxysmal[Title/Abstract]) AND peritonitis[Title/Abstract])) OR (((familial[Title/Abstract]) AND paroxysmal[Title/Abstract]) AND polyserositis[Title/Abstract])) OR FMF[Title/Abstract]) OR ((recurrent[Title/Abstract]) AND polyserositis[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2017/02/01	41

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji: 13.12.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	264
#2	"anakinra":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	303
#3	"Kineret":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50
#4	#1 or #2 or #3	476
#5	MeSH descriptor: [Familial Mediterranean Fever] explode all trees	40
#6	"familial Mediterranean fever":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111
#7	"MEF":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	173
#8	"FMF":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	116
#9	#5 or #6 or #7 or #8	318
#10	#4 and #9	10
#11	#10 and Filters: Publication date from 2017	5

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

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data aktualizacji: 13.12.2019 r.

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: Publication date from 2017/02/01	22

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji: 13.12.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	264
#2	"anakinra":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	303

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	"Kineret":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50
#4	#1 or #2 or #3	476
#5	MeSH descriptor: [Schnitzler Syndrome] explode all trees	2
#6	"Schnitzler syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#7	Schnitzler:ti,ab,kw and "disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#8	#5or #6 or #7	14
#9	#4 and #8	2
#10	#9 and Filters: Publication date from 2017	0

5.2.4. Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data aktualizacji: 13.12.2019 r.

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: Publication date from 2017/02/01	33

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data aktualizacji: 13.12.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	264
#2	"anakinra":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	303
#3	"Kineret":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50
#4	#1 or #2 or #3	476
#5	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	137
#6	"amyloidosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	526
#7	"amyloidoses":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#8	#5 or #6 or #7	545
#9	#4 and #8	2
#10	#9 and Filters: Publication date from 2017	1