



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia
zmian w zapisach programu lekowego:
B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych
(ICD-10: E85, R50.9, D89.8, D89.9)”
w zakresie rozszerzenia wskazań objętych leczeniem
w ramach programu o „inne zespoły autozapalne
mediowane przez IL-1”**

Opracowanie nr: OT.4320.26.2019

Data ukończenia: 11 grudnia 2019 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. z 2018 r., poz. 1330, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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 przedsiębiorców (**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. z 2018 r., poz. 1330, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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: dane osobowe (**nie dotyczy**).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1330, z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ANA	anakinra
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
CAPS	okresowe zespoły zależne od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)
CHAQ	kwestionariusz służący do oceny zdrowia dzieci (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CINCA	przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	białko c-reaktywne (ang. C Reactive Protein)
DIRA	niedobór antagonisty receptora interleukiny IL-1 (ang. deficiency of interleukin-1 receptor antagonists)
DITRA	niedobór antagonisty receptora interleukiny IL-36 (ang. deficiency of interleukin-36R receptor antagonists)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-modifying antirheumatic drugs)
EULAR	European League Against Rheumatism
FCAS	zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)
FMF	rodzinna gorączka śródziemnomorska (ang. Familial Mediterranean Fever)
GIN	Guidelines International Network
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL-1	interleukina 1
IL-12	interleukina 12
KAN	kanakinumab
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MKD	gorączka okresowa związana z hipergammaglobulinemią D (ang. mevalonate kinase deficiency)
MWS	zespół Muckle-Wellsa (ang. Muckle-Wells Syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK	komórki NK (ang. natural killer)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOMID	noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (ang. Neonatal-Onset Multisystem inflammatory Disease)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
ORA	Ontario Rheumatology Association
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PGA	skala oceny choroby uogólnionej przeprowadzona przez lekarza (ang. Physician's Global Assessment)

PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. population, intervention, comparator, outcomes)
PO	poziom odpłatności
s.c.	podanie podskórne
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)
TNFRSF1A	białko/gen rodziny receptorów dla czynnika martwicy nowotworów 1A (ang. tumour necrosis factor receptor superfamily member 1A)
TRAPS	zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF receptor-associated periodic syndrome)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UMK	Uniwersytet Mikołaja Kopernika
uSAID	niezróżnicowana systemowa choroba autozapalna (ang. undifferentiated systemic autoinflammatory disorder)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
4. Ocena proponowanych zmian	10
4.1. Rekomendacje kliniczne	10
4.2. Skuteczność kliniczna	10
4.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
4.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	12
4.2.3. Publikacje włączone w ramach analizy dodatkowej	15
5. Opinie ekspertów.....	17
6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	19
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
6.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	19
7. Źródła.....	21
8. Załączniki.....	22

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

27.09.2019 r., PLR.4604.1125.2019.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w treści programu lekowego:

- B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, w zakresie rozszerzenia wskazań objętych leczeniem w ramach programu o „inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem znak PLR.4604.1125.2019.PB (data wpływu do AOTMiT 27.09.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym:

- B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)",

w zakresie rozszerzenia wskazań objętych leczeniem w ramach programu o "inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1",

W załączeniu przekazane zostały proponowane, nowe zapisy ww. programu lekowego B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)", uwzględniającego proponowane zmiany.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)", w zakresie rozszerzenia wskazań objętych leczeniem w ramach programu o "inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1".

Zakres zlecenia ograniczono do analizy dostępnych dowodów naukowych oraz opinii ekspertów klinicznych, dotyczących zastosowania substancji czynnej anakinra (lek Kineret) w leczeniu zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1.

Przeprowadzono również oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (rozdz. 6.).

W poniższej tabeli przedstawiono proponowane zmiany zapisów programu B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)", w zakresie rozszerzenia wskazań objętych leczeniem w ramach programu o "inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1".

Tabela 1. Zmiany wprowadzone do programu B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10: E85, R50.9, D89.8, D89.9)"

Obecny zapis	Proponowana zmiana
<p>1.1 Kryteria kwalifikacji Wrodzone zespoły autozapalne</p> <p>a) okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:</p> <p>a. noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem InflammatoryDisease); inna nazwa: przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrónowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),</p> <p>b. zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome);</p> <p>c. zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).</p> <p>b) inne wrodzone zespoły autozapalne:</p> <p>a. TRAPS;</p> <p>b. FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;</p> <p>c) poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1</p> <p>a. zespół Schnitzler;</p> <p>d) Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.</p>	<p>1.1 Kryteria kwalifikacji Wrodzone zespoły autozapalne</p> <p>a) okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:</p> <p>a. noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem InflammatoryDisease); inna nazwa: przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrónowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),</p> <p>b. zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome);</p> <p>c. zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).</p> <p>b) inne wrodzone zespoły autozapalne:</p> <p>a. TRAPS i inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1;</p> <p>b. FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;</p> <p>c) poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1</p> <p>a. zespół Schnitzler;</p> <p>d) Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.</p>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Kody ICD-10, definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

E85 - Amyloidoza [skrobiawica];

R50.9 - Gorączka, nieokreślona;

D89.8 - Inne określone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych niesklasyfikowane gdzie indziej;

D89.9 - Zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych, nieokreślone;

Wrodzone zespoły autozapalne należą do rzadkich zaburzeń odporności wrodzonej, chociaż w ostatnich latach opisano wiele nowych jednostek.

Epidemiologia

Ze względu na rzadki charakter wrodzonych zespołów autozapalnych, oraz ciągłe odkrywanie nowych jednostek chorobowych kwalifikowanych do tej grupy chorób brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących analizowanego wskazania.

Zgodnie z opiniami ekspertów, ankietowanych przez Agencję, wnioskowane wskazanie może dotyczyć od 4 do 10 pacjentów rocznie (patrz rozdz. 5. niniejszego opracowania).

Etiologia i patogeneza

U podłoża większości chorób leżą dziedziczne zaburzenia wrodzonej odpowiedzi odpornościowej spowodowane mutacją genów kodujących białka regulacji odpowiedzi zapalnej. Zaburzenia mogą dotyczyć funkcji pierwotnych efektorów komórkowych: granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, komórek NK, lub mediatorów wrodzonego układu odpornościowego: czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), interleukiny 1 (IL-1) oraz IL-12 i innych.

Obraz kliniczny

Zespoły autozapalne charakteryzują się występowaniem nawracających epizodów zapaleń, mogących przebiegać zarówno okresowo (np. w przypadku gorączek nawrotowych), jak i bez ustalonej regularności. W poszczególnych zespołach obserwuje się występowanie dodatkowych objawów, takich jak bóle stawów i mięśni, bóle brzucha i wymioty, czy pokrzywki, bóle mięśni i stawów.

Najbardziej charakterystycznym objawem chorób autozapalnych jest nawrotowa, samoograniczająca się gorączka trwająca 1-7 dni lub dłużej, z towarzyszącym wzrostem wykładników zapalenia. Pomędzy epizodami nawrotów pacjent może nie mieć objawów choroby.

Diagnostyka

Diagnostyka wrodzonych zespołów autozapalnych jest trudna ze względu na niewielkie rozpowszechnienie chorób i nakładanie się objawów z symptomami innych schorzeń, również autoimmunologicznych – brak specyficznych algorytmów wymusza często diagnostykę drogą ich wykluczania. W związku z tym, rozpoznanie może być długotrwałe, w tym poprzedzone niewłaściwymi diagnozami. Ostatecznie, diagnoza wrodzonych zespołów autozapalnych przeprowadzana jest przede wszystkim w oparciu o objawy choroby (występujące obecnie oraz w historii pacjenta i rodziny), potwierdzone następnie badaniami genetycznymi. Pomocne mogą być badania mózgu, kośćca i stawów, a także badania krwi, uszu i oczu.

Leczenie i cele leczenia

W ostatnich latach opracowano rekomendacje dotyczące postępowania i leczenia zespołów nawrotowych gorączek: FMF, CAPS, MKD i TRAPS. W leczeniu stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, kolchicyna oraz leki biologiczne blokujące IL-1 i cząsteczkę TNF (ang. tumor necrosis factor). Wykazano skuteczność tych leków w łagodzeniu zaostrzeń i zapobieganiu rozwojowi późnych powikłań, w tym amyloidozy.

Nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących leczenia pacjentów z innymi zespołami autozapalnymi mediowanymi przez IL-1.

Przebieg naturalny i rokowanie

Wczesne rozpoznanie i wczesne włączenie odpowiedniej terapii daje możliwość ograniczenia skutków choroby. Ze względu na charakter ocenianych wskazań (choroby dopiero identyfikowane) brak jest szczegółowych danych na temat przebiegu naturalnego oraz rokowania.

[AWA OT.4350.16.2016, Termedia 2018, Kucharz 2019]

4. Ocena proponowanych zmian

Oceny proponowanych zmian dokonano z uwzględnieniem informacji przedstawionych w rozdz. 2.2. niniejszego opracowania. Poniżej opisano odnalezione rekomendacje kliniczne oraz dowody skuteczności klinicznej dotyczące zastosowania substancji czynnej anakinra w leczeniu zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- American College of Rheumatology (ACR),
- Canadian Rheumatology Association (CRA),
- European League Against Rheumatism (EULAR),
- Ontario Rheumatology Association (ORA),
- Bazę danych www.orpha.net.

W wyniku przeprowadzonego w dniach 04-05.12.2019 r. wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej wytycznej klinicznej dotyczącej leczenia innych zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1.

4.2. Skuteczność kliniczna

4.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej przeprowadzono przegląd systematyczny. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.11.2019 r. w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Strategię przedstawiono w zał. 8. do niniejszego opracowania. Zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z innymi zespołami autozapalnymi mediowanymi przez IL-1	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	anakinra	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa podane dla ww. populacji	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją; • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • opisy serii przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków; • prace poglądowe; • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; • publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki).

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono:

- 1 badanie prospektywne jednoramienne (Goldbach-Mansky 2006),
- 2 badania stanowiące opis serii przypadków (Garg 2019 i Harrison 2016).

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej, przedstawiono wyniki z publikacji Gomez-Garcia 2018, opisującej wstępny przegląd dowodów naukowych (ang. *scoping review*, patrz. rozdz. 4.2.3 niniejszego opracowania).

Należy zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji przeglądu systematycznego włączono badania o różnym rodzaju i jakości dowodów. Powyższe działanie podyktowane jest złożonością ocenianego problemu zdrowotnego i ograniczoną ilością dowodów naukowych wysokiej jakości.

4.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Tabela 3. Opis metodyki i wyników badań

Badanie	Metodyka	Wyniki																												
<p>Goldbach-Mansky 2006</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> the Intramural Research Program of the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases at the NIH</p>	<p>Prospektywne, jednoramienne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitora interleukiny-1β u pacjentów z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową</p> <p>P: pacjenci z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową</p> <p>I: anakinra (ANA)</p> <p>C: nie dotyczy</p> <p>O (pierwszorzędowe): zmiany codziennie ocenianych objawów (gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów, wymioty – oceniane w skali od 0 do 4 za każdy objaw, gdzie 0 oznacza brak objawów), zmiana poziomu amyloidu A i białka C-reaktywnego w surowicy</p>	<p>Do badania włączono 18 pacjentów z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. <i>neonatal-onset multisystem inflammatory disease</i>, NOMID), spośród których u 12 osób stwierdzono niezidentyfikowaną mutację w CIAS1 (kodującym białko biorące udział w przekształcaniu pro-interleukiny-1β w bioaktywną formę).</p> <p>Włączano pacjentów w wieku od 4 do 32 lat, u których wystąpiły ≥ 2 następujące objawy: wysypka pokrzywkowa, zaburzenia OUN (np. tarcza zastoinowa (ang. <i>papilledema</i>), pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym, niedosłuch odbiorczy), przerost chrząstki lub rzepki wykazany w badaniu radiograficznym. Wszyscy pacjenci mieli aktywną chorobę pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi chorobę lub kortykosteroidami. U pacjentów otrzymujących wcześniej terapię etanerceptem (2 osoby) zastosowano 21-dniowy okres <i>washout</i> przed rozpoczęciem leczenia ANA.</p> <p>Zastosowana terapię ANA, dawka początkowa wynosiła 1 mg/kg m.c./d podawane podskórną (s.c.), następnie w przypadku utrzymywania się klinicznych objawów choroby lub wyników badań laboratoryjnych niemieszczących się w normie, dawka była modyfikowana (dawka maksymalna to 2 mg/kg m.c./d). Skuteczność leczenia ANA oceniano w 1., 3. i 6. miesiącu.</p> <p>U wszystkich 18 pacjentów stwierdzono natychmiastową odpowiedź kliniczną na ANA. We wszystkich przypadkach wysypka i zapalenie spojówek ustąpiły w ciągu trzech dni. Wyniki codziennej oceny objawów po 3 miesiącach terapii uległy istotnie statystycznej poprawie względem <i>baseline</i>.</p> <p>Po 6. miesiącach terapii ANA, w porównaniu do <i>baseline</i>, u 33% (6 pacjentów) stwierdzono poprawę słuchu w badaniu audiograficznym, a 50% (6 pacjentów) miało stabilny słuch. U 1 pacjenta poprawiło się słyszenie na wysokich częstotliwościach i pogorszyło się na niskich częstotliwościach. Wzrok pozostał stabilny u wszystkich pacjentów, a ból, ogólne oceny rodziców i lekarzy oraz wyniki kwestionariusza służącego do oceny zdrowia dzieci (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>, CHAQ) uległy istotnej statystycznie poprawie. Mediana przyjmowanej dawki prednizonu, w 3. i 6. miesiącu terapii, porównaniu do <i>baseline</i>, była istotnie statystycznie niższa. Remisja objawów zapalnych wystąpiła u 44% (8/18 pacjentów) po trzech miesiącach oraz 56% (10/18) po sześciu miesiącach terapii ANA.</p> <p>Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 4. Wybrane wyniki analizy skuteczności</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="4">Okres obserwacji</th> <th rowspan="2">Wartość p</th> </tr> <tr> <th><i>baseline</i></th> <th>1 mies.</th> <th>3 mies.</th> <th>6 mies.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Codziennie oceniane objawy [punktacja] – mediana (zakres)</td> <td>3,70 (2,16-4,84)</td> <td>0,79 (0,26-1,25)</td> <td>0,29 (0,08-0,84)</td> <td>0,26 (0,12-0,70)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Szybkość sedimentacji erytrocytów [mm/h] – mediana (zakres)</td> <td>57,5 35,0-73,0</td> <td>12,5 (11,0-24,0)</td> <td>18,0 (9,0-25,0)</td> <td>16,0 (11,0-29,0)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>CRP [mg/dl] – mediana (zakres)</td> <td>5,29 (4,00-10,50)</td> <td>0,93 (0,49-1,94)</td> <td>0,34 (0,16-0,89)</td> <td>0,40 (0,10-0,91)</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Okres obserwacji				Wartość p	<i>baseline</i>	1 mies.	3 mies.	6 mies.	Codziennie oceniane objawy [punktacja] – mediana (zakres)	3,70 (2,16-4,84)	0,79 (0,26-1,25)	0,29 (0,08-0,84)	0,26 (0,12-0,70)	<0,001	Szybkość sedimentacji erytrocytów [mm/h] – mediana (zakres)	57,5 35,0-73,0	12,5 (11,0-24,0)	18,0 (9,0-25,0)	16,0 (11,0-29,0)	<0,001	CRP [mg/dl] – mediana (zakres)	5,29 (4,00-10,50)	0,93 (0,49-1,94)	0,34 (0,16-0,89)	0,40 (0,10-0,91)	<0,001
Parametr	Okres obserwacji				Wartość p																									
	<i>baseline</i>	1 mies.	3 mies.	6 mies.																										
Codziennie oceniane objawy [punktacja] – mediana (zakres)	3,70 (2,16-4,84)	0,79 (0,26-1,25)	0,29 (0,08-0,84)	0,26 (0,12-0,70)	<0,001																									
Szybkość sedimentacji erytrocytów [mm/h] – mediana (zakres)	57,5 35,0-73,0	12,5 (11,0-24,0)	18,0 (9,0-25,0)	16,0 (11,0-29,0)	<0,001																									
CRP [mg/dl] – mediana (zakres)	5,29 (4,00-10,50)	0,93 (0,49-1,94)	0,34 (0,16-0,89)	0,40 (0,10-0,91)	<0,001																									

		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Amyloid A w surowicy [mg/l] – mediana (zakres)</td> <td>174 (131-436)</td> <td>25 (9-97)</td> <td>8 (3-34)</td> <td>6 (3-16)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>CHAQ [punktacja] – mediana (zakres)</td> <td>1,30 (0,65-1,57)</td> <td>0,64 (0,31-1,03)</td> <td>0,37 (0,12-0,72)</td> <td>0,34 (0,13-0,68)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Dawka prednizonu [mg/kg/d] – mediana (zakres)</td> <td>0,46 (0,21-0,96)</td> <td>nie określono</td> <td>0,30 (0,20-0,38)</td> <td>0,17 (0,08-0,24)</td> <td><0,002</td> </tr> </tbody> </table> <p>U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. U 44% pacjentów (8 osób) wystąpił miejscowy rumień, a czasem bolesna reakcja skórna w miejscu podania, u wszystkich pacjentów zmiany te ustąpiły po 6 tygodniach. Raportowane podczas terapii ANA zdarzenia niepożądane obejmowały: infekcje górnych dróg oddechowych (u 15 pacjentów), infekcje układu moczowego (2 pacjentów) oraz hospitalizację spowodowaną odwodnieniem w wyniku biegunki niebakteryjnej (1 pacjent).</p>	Amyloid A w surowicy [mg/l] – mediana (zakres)	174 (131-436)	25 (9-97)	8 (3-34)	6 (3-16)	<0,001	CHAQ [punktacja] – mediana (zakres)	1,30 (0,65-1,57)	0,64 (0,31-1,03)	0,37 (0,12-0,72)	0,34 (0,13-0,68)	<0,001	Dawka prednizonu [mg/kg/d] – mediana (zakres)	0,46 (0,21-0,96)	nie określono	0,30 (0,20-0,38)	0,17 (0,08-0,24)	<0,002
Amyloid A w surowicy [mg/l] – mediana (zakres)	174 (131-436)	25 (9-97)	8 (3-34)	6 (3-16)	<0,001															
CHAQ [punktacja] – mediana (zakres)	1,30 (0,65-1,57)	0,64 (0,31-1,03)	0,37 (0,12-0,72)	0,34 (0,13-0,68)	<0,001															
Dawka prednizonu [mg/kg/d] – mediana (zakres)	0,46 (0,21-0,96)	nie określono	0,30 (0,20-0,38)	0,17 (0,08-0,24)	<0,002															
Garg 2019 Źródło finansowania: brak danych	Retrospektywny opis serii pediatrycznych przypadków z 1 ośrodka leczonych między styczniem 2009 a styczniem 2018. P: pacjenci z niezidentyfikowanymi chorobami autozapalnymi I: anakinra C: nie dotyczy O: ocena w skali PGA (ang. <i>physician global assessment</i>), poziom amyloidu A oraz CRP w surowicy krwi, bezpieczeństwo.	<p>W badaniu uwzględniono 22 pacjentów z niezidentyfikowanymi chorobami autozapalnymi. Mediana wieku otrzymania ANA wynosiła 7,1 roku (zakres 0,13-14,11 lat).</p> <p>Przed podaniem ANA u pacjentów zastosowano następujące terapie: kortykosteroidy u 12, niesteroidowe leki przeciwzapalne u 3, leki modyfikujące przebieg choroby u 13 (metotreksat u 5, azatiopryna u 4, cyklosporyna u 3, mykofenolan mofetylu u 1). ANA została podana z powodu braku efektywności poprzedniej terapii.</p> <p>Przed podaniem ANA mediana PGA wynosiła 2 (zakres 1-2), poziom CRP był podwyższony u 13 pacjentów [mediana 39 mg/l (zakres 5-344 mg/l)], u 4 pacjentów nie wykonano pomiaru poziomu amyloidu A w surowicy krwi, natomiast u 10 z pozostałych 18 pacjentów jego poziom był podwyższony [mediana 122 mg/l (zakres 2-637 mg/l)].</p> <p>21/22 (95%) pacjentów rozpoczęło terapię ANA w dawce 2 mg/kg/dzień (1 pacjent od 6 mg/kg/dzień).</p> <p>Na początku terapii ANA ocena PGA wynosiła 2 (poważna aktywność choroby) u 17/22 (77%) pacjentów, natomiast u pozostałych 5 (23%) pacjentów ocena PGA wynosiła 1 (umiarkowana aktywność choroby). Po 3 miesiącach terapii u 9/20 (45%) pacjentów ocena PGA wynosiła 0 (brak lub minimalna aktywność choroby), natomiast po 6 miesiącach ten wynik uzyskało 10/18 (55%) pacjentów.</p> <p>Po 3 miesiącach terapii ANA normalizacja poziomu CRP wystąpiła u 18/20 (90%) pacjentów, natomiast po 6 miesiącach u 17/18 (94%) pacjentów. Normalizacja poziomu amyloidu A w surowicy krwi po 3 miesiącach wystąpiła u 14/20 (78%) pacjentów, po 6 miesiącach normalizacja wystąpiła u 13/18 (72%) pacjentów.</p> <p>Przed 3 mies. badanie przerwało 2 pacjentów z powodu braku efektywności leczenia; przed 6 mies. – kolejnych 2 pacjentów. W trakcie badania raportowano 3 zgony (1 w trakcie terapii ANA z powodu syndromu aktywacji makrofagów, 2 po przerwaniu terapii ANA – z powodu wielonarządowej niewydolności).</p> <p>Raportowano głównie 3 typy zdarzeń niepożądanych: reakcje w miejscu iniekcji, infekcje oraz neutropenie. U 15/22 (68%) pacjentów wystąpiła mediana 1 zdarzenia niepożądanego (zakres 0-2): infekcje (n=8), neutropenia (n=7), reakcja w miejscu iniekcji (n=5). 12 zdarzeń, które wystąpiły u 10/22 (45%) pacjentów wymagały hospitalizacji.</p> <p>W trakcie ostatniej wizyty kontrolnej [mediana, 32 mies. (zakres 11-153)] 7/22 (32%) pacjentów wciąż otrzymywało ANA (6/7 było w stadium remisji). Mediana czasu terapii dla pozostałych 15 pacjentów wynosiła 5,1 mies. (zakres 0-100). Przyczyny przerwania terapii obejmowały: brak efektywności terapii (8/15, 53%), śmierć (3/15, 20%), remisja choroby (2/15, 13%), brak tolerancji (1/15, 7%) i zmiana rozpoznania (1/15, 7%).</p>																		
Harrison 2016 Źródło finansowania: the Leeds Teaching	Retrospektywna analiza kolejno włączanych pacjentów, leczonych między 2012 a 2015 r. P: pacjenci z niezróżnicowaną systemową chorobą autozapalną;	Do badania włączono 11 pacjentów z niezróżnicowaną systemową chorobą autozapalną (ang. <i>undifferentiated systemic autoinflammatory disorder</i> , uSAID). Choroba objawiała się jako gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, zapalenie błon surowiczych, wysypki skórne, bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni oraz inne objawy. U włączonych pacjentów wyniki testów odnoszących się do znanych genów odpowiadających za choroby autozapalne (NLRP3, MEFV, TNFRSF1A, NLRC2 (NOD2)) były ujemne. Wszyscy pacjenci byli w wieku powyżej 18 r.ż.																		

<p>Hospitals Charitable Trustees (9/R21/14-07); the NIHR-Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit; the Wolfson Foundation</p>	<p>I: anakinra; O: uzyskanie kontroli objawów klinicznych.</p>	<p>U pacjentów włączonych do badania występowały: okresowe gorączki (11/11 osób), zmęczenie/złe samopoczucie (11/11), wysypka (8/11), bóle mięśni (9/11), bóle stawów (8/11), zapalenie błony maziowej (6/11), zapalenie stawów (5/11), bóle głowy (5/11), objawy limfatyczne (4/11) i żołądkowo-jelitowe (3/11) oraz zapalenie osierdzia/zapalenie opłucnej (2/11).</p> <p>Zastosowanie niespecyficznych leków immunosupresyjnych (połączenie NLPZ, DMARD i ogólnoustrojowo działających kortykosteroidów) nie pozwoliło na kontrolę objawów stanu zapalnego.</p> <p>W publikacji nie wskazano całkowitego okresu obserwacji dla terapii ANA.</p> <p>Zastosowanie ANA (dawka początkowa: 100 mg/d podawane podskórnie, następnie dawkowanie mogło być modyfikowane) spowodowało pełną kontrolę objawów u 9/11 (82%) pacjentów w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Stwierdzono korelację terapii ANA z klinicznie znaczącym obniżeniem poziomu białka CRP, co ostatecznie pozwoliło na stopniowe wyłączenie dotychczas stosowanych terapii kortykosteroidami i/lub DMARD.</p> <p>Terapia ANA była dobrze tolerowana. Leczenie przerwano u 2/11 (18%) pacjentów (u 1 z powodu częściowej odpowiedzi na leczenie, w drugim przypadku z powodu wyraźnego zdarzenia niepożądanego: reakcji w miejscu wstrzyknięcia). Podczas okresu obserwacji zmarło 2 pacjentów (powikłania po grypie – wskazano brak związku z terapią ANA; progresja choroby podstawowej – niewydolność wielonarządowa spowodowana atypowym chłoniakiem z limfocytów T).</p> <p>U 2 pacjentów, u których nie uzyskano pełnej kontroli objawów, terapię ANA zmieniono na terapię tocilizumabem.</p>
---	--	---

4.2.3. Publikacje włączone w ramach analizy dodatkowej

W ramach przeprowadzonego w Agencji przeglądu odnaleziono publikację opisującą wstępny przegląd dowodów naukowych (ang. *scoping review*) [Gomez-Garcia 2018]. Przegląd przeprowadzono na podstawie uprzednio opracowanego protokołu [Gomez-Garcia 2018 protocol]. Sformułowano pytanie kliniczne według poniższego schematu PICO:

- **P:** pacjenci z chorobami dermatologicznymi;
- **I:** leki skierowane przeciwko ludzkiej interleukinie-1;
- **C:** brak;
- **O:** ocena wskazań, mechanizmu działania, skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania inhibitorów interleukiny-1;
- **S:** wytyczne, przeglądy systematyczne, badania obserwacyjne, opisy i serie przypadków, opinie ekspertów.

Przeszukania dokonano w bazach danych informacji medycznej EMBASE i MEDLINE oraz przeglądano referencje odnalezionych publikacji. Włączano badania opublikowane do marca 2018 r., dostępne w pełnych tekstach, w języku angielskim. Przeglądu abstraktów dokonywało niezależnie dwóch badaczy.

W wyniku przeglądu włączono 15 badań, w których uczestniczyli pacjenci z niedoborem antagonisty receptora interleukiny IL-1 (DIRA) oraz 9 badań, w których uczestniczyli pacjenci z niedoborem antagonisty receptora interleukiny IL-36 (DITRA).

Poniżej opisano wyniki w podziale na wskazania. Opisywano wyniki z publikacji, w których analizowano pacjentów leczonych anakinrą.

DIRA:

14 badań miało charakter opisu lub serii przypadków, 1 badanie – badania interwencyjne (ale dotyczyło substancji czynnej riloncept – przyp. analityka Agencji). Analizowano dane 17 pacjentów leczonych anakinrą (ANA) i 2 pacjentów leczonych kanakinumabem (KAN). Wyniki opisano zbiorczo. 11 pacjentów było w wieku dziecięcym (noworodki i niemowlęta), dla ośmiu pacjentów brakowało danych.

Czas leczenia ANA wynosił od 2 tygodni do 4,5 roku. Dawka inicjująca ANA wynosiła od 1 do 5 mg/kg/dzień (najczęściej 1 mg/kg/dzień). Dawkowanie zwiększono u 8 pacjentów do 2,5-3 mg/kg/dzień lub do osiągnięcia odpowiedzi. 11 pacjentów dodatkowo otrzymywało kortykosteroidy.

Wszyscy pacjenci leczeni ANA osiągnęli natychmiastową (dni-godziny) odpowiedź kliniczną i prawie wszyscy (z wyjątkiem jednego pacjenta) odpowiedź analityczną. W krótkim czasie (<12 tyg.), 88,2% pacjentów (n=15) wykazało dobrą odpowiedź kliniczną. U 2 pacjentów nie raportowano odpowiedzi. W średnim/długim czasie (>24 tyg.) u 90% pacjentów, dla których dane były dostępne (n=10), raportowano dobrą odpowiedź.

Leczenie ANA było związane ze zdarzeniami niepożądanymi: reakcją w miejscu wstrzyknięcia (n=3), reakcją anafilaktyczną (n=2). Leczenie ANA przerwano u 9 pacjentów z powodu zaostrzenia choroby.

Czas leczenia KAN u jednego pacjenta wyniósł 1 rok (dla drugiego pacjenta brak danych). Dawka inicjująca u jednego pacjenta wynosiła 150 mg/tydzień, u drugiego – 2 mg/kg/tydzień, dawka podtrzymująca, odpowiednio: 150 mg/tydzień i 4 mg/kg/tydzień.

Wśród pacjentów leczonych KAN (n=2), u jednego raportowano dobrą, natychmiastową, krótkoczasową i długoterminową odpowiedź, drugi pacjent wymagał zwiększenia dawki do osiągnięcia dobrej krótkoczasowej odpowiedzi (brak danych długoterminowych).

U jednego pacjenta leczonego KAN raportowano wymioty i biegunkę.

DITRA:

Wszystkie (N=9) badania były obserwacyjnymi opisami przypadków. Analizowano indywidualne dane 9 pacjentów leczonych ANA, w tym jeden z nich otrzymywał również KAN. Pacjenci byli w wieku od 14 dni do 54 lat.

Wszyscy pacjenci otrzymywali ANA w dawce 2-5 mg/kg/dzień lub 100 mg/dzień. Czas leczenia wynosił od 3 dni do 12 miesięcy. Pacjent leczony również KAN otrzymywał go w dawce 3 mg/kg/co 8 tyg.

U 77,8% pacjentów otrzymujących ANA raportowano dobrą natychmiastową odpowiedź kliniczną. Wśród tych pacjentów 33,3% uzyskało odpowiedź w krótkim czasie (<12 tyg.). 22,2% pacjentów kontynuowało leczenie przez co najmniej 24 miesiące. Jeden pacjent, który nie odpowiedział na ANA, otrzymał KAN, który również nie poprawił stanu pacjenta.

W ramach oceny bezpieczeństwa ANA raportowano: infekcję układową, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nerek i wątroby, wzrost liczby białych krwinek, pogarszający się stan kliniczny pacjenta i pojawianie się krost, ból w miejscu podania.

Ograniczenia:

Należy zaznaczyć, że tzw. *scoping review* nie jest przeglądem systematycznym – zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA Agencji z 2016 r. znajduje się on poza klasyfikacją doniesień naukowych opracowaną przez Agencję.

5. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)", w zakresie rozszerzenia wskazań objętych leczeniem w ramach programu o "inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1"

Pytanie	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, prof. UMK – Konsultant Krajowa w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr n. med. Małgorzata Pac – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie immunologii klinicznej
Zmiana zasadna	TAK	TAK
Uzasadnienie	<p>„Choroby autozapalne są stosunkowo niedawno zdefiniowaną grupą chorób, w których objawy kliniczne zależą od defektywnie funkcjonującej oporności nieswoistej. W wielu z tych chorób najważniejszą cytokiną, odpowiadającą za spektrum objawów klinicznych jest interleukina 1. Dlatego jej zablokowanie stało się celem terapii. Dla wielu chorych zastosowanie terapii anty-IL1 okazało się jedynym i niezwykle skutecznym sposobem leczenia.</p> <p>Uzupełnienie kryteriów kwalifikacji o zapisy: TRAPS i inne (w domyśle wrodzone monogenowe) zespoły autozapalne mediowane przez IL-1 stwarza szansę dla chorych, którzy mają typowe objawy zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1, ale na podłożu innych mutacji, aniżeli wymienione powyżej.</p> <p>Zespoły autozapalne należą do chorób, które dopiero od niedawna są diagnozowane. Dostęp do nowoczesnych technik molekularnych powoduje, iż identyfikowane są nowe mutacje skutkujące obrazem klinicznym typowym dla zespołu autozapalnego mediowanego przez IL1. Właśnie dla tych pacjentów ważne jest rozszerzenie omawianego zapisu.”</p>	<p>„Choroby autozapalne mediowane przez IL-1, zwłaszcza w populacji pediatrycznej pomimo wzrastającej wykrywalności nadal należą do chorób bardzo rzadkich.</p> <p>Wczesna manifestacja kliniczna, oprócz objawów wynikających z pojedynczego epizodu niesie ryzyko ciężkich, nieodwracalnych powikłań, jak zaburzenia rozwoju psychoruchowego, dysfunkcje narządu ruchu, powikłania neurologiczne, nefrologiczne, a także zgon. Powikłaniom tym nie zapobiega stosowane leczenie glikokortykosteroidami.</p> <p>Chorzy wymagają wielokrotnie przedłużających się hospitalizacji spowodowanych chorobą, kosztownej diagnostyki i leczenia. Przebieg choroby w sposób istotny obniża jakość życia chorego i jego rodziny, wpływa na zwiększoną absencję w pracy lub brak możliwości jej podjęcia, co zwiększa koszty społeczne.</p> <p>Włączenie do programu B.86 innych zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1 może wpłynąć pozytywnie na efektywną kontrolę epizodów choroby i zapobiec ciężkim powikłaniom.”</p>

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych na potrzeby oceny zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację programu lekowego B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)"

Pytanie z formularza	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, prof. UMK – Konsultant Krajowa w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr n. med. Małgorzata Pac – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie immunologii klinicznej
Proszę o oszacowanie liczby dodatkowych pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu w związku z dodaniem wskazania „inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1”	<p>„Zapis odnosi się do innych (wrodzonych monogenowych) zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1; cały podpunkt b) odnosi się do chorób wrodzonych. Są to choroby bardzo rzadkie, co oznacza, że można szacować, iż grupa pacjentów powiększy się o 4-6 osób w ciągu roku.”</p>	<p>„Szacunkowa liczba pacjentów przewidzianych do włączenia do programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)” wynosi około 8-10/rok.”</p>
Czy proponowane zmiany pozwolą na jednoznaczne określenie wskazań objętych leczeniem w ramach ocenianego programu lekowego?	<p>„Zapisy w programie lekowym mają mało czytelną formę, stąd występuje pewne zamieszanie. Zapisy są jednak prawidłowe.</p> <p>Formuła: „poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1: zespół Schnitzler” odnosi się do chorób dziedziczonych poligenowo, co oznacza, że nie jest znany jeden zmutowany gen odpowiedzialny za wystąpienie zespołu.</p> <p>Formuła: „TRAPS i inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1” dotyczy zespołów autozapalnych wrodzonych, z określoną pojedynczą mutacją inną niż ta, która wywołuje TRAPS.”</p>	<p>„Spektrum chorób autozapalnych obejmuje zarówno choroby monogenowe, np. rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF), jak i choroby o podłożu wieloczynnikowym, np. zespół Schnitzler. Choroby autozapalne, zwłaszcza w populacji pediatrycznej, pomimo wzrastającej wykrywalności, nadal należą do chorób bardzo rzadkich. Warto zauważyć, że wczesna manifestacja kliniczna niesie ze sobą ryzyko ciężkich, nieodwracalnych powikłań (m.in.: zaburzenia rozwoju psychoruchowego, dysfunkcje narządu ruchu, neurologiczne), a także zgonu. Czas oczekiwania na wyniki badania genetycznego jest bardzo długi, badanie kosztowne i często niemożliwe do wykonania.</p>

Pytanie z formularza	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, prof. UMK – Konsultant Krajowa w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr n. med. Małgorzata Pac – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie immunologii klinicznej
		Badanie genetyczne nie wyklucza ostatecznie zespołu autozapalnego. Włączenie innych zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1, w tym np. kwasicy mewalonowej jest uzasadnione dobrymi wynikami leczenia (piśmiennictwo, doświadczenie własne). Zapis zmiany w dotychczasowym brzmieniu „TRAPS i inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1” wydaje się jednoznacznie określać wskazania, zwłaszcza w kontekście wcześniejszego zapisu (zespoły zależne od kriopiryny, inne zespoły autozapalne, w tym poligenowe zespoły mediowane przez IL-1).”
Inne uwagi	„Proszę zwrócić uwagę na pisownię: zespół Schnitzlera a nie Schnizlera (...)”	„Zdecydowanie opowiadam się za rozszerzeniem wskazań – jw. Finansowanie leczenia wg rozszerzonego programu B.86 z pewnością będzie niższe w porównaniu z kosztami leczenia szpitalnego epizodów choroby oraz ich powikłań.”

6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ¹ substancja czynna anakinra objęta jest refundacją w ramach programu lekowego B.86. Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9).

Charakterystykę cenową refundowanego produktu leczniczego zawierających anakinrę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Refundacja produktu leczniczego zawierającego anakinrę

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml	7 amp.-strz. po 0,67 ml	07350031442090	859,46	902,43	902,43	bezpłatny	0,00

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

6.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Ekspertki ankietyowani przez Agencję jako szacunkową liczbę dodatkowych pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu w związku z dodaniem wskazania „inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1” wskazali:

- „(...) 4-6 osób w ciągu roku” – dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, prof. UMK,
- „(...) około 8-10/rok” – dr n. med. Małgorzata Pac.

W związku z powyższymi danymi do oszacowań kosztów przyjęto zakres obejmujący od 4 do 10 pacjentów.

W związku z brakiem informacji o dawkowaniu w omawianych wskazaniach, wykorzystano informacje z AWA OT.4350.16.2016 (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)), gdzie wskazano, że „ze względu na zróżnicowane dawkowanie i różnice w masie ciała pacjentów z NOMID/CINCA, MWS oraz FCAS, trudne jest określenie zużycia leku na podanie. Wnioskodawca przyjął w tej sytuacji za ekspertem klinicznym (...) ogólne założenie, że przy uwzględnieniu strat leku wynikających z braku możliwości ponownego wykorzystania otwartej ampułki, pacjent średnio zużywa **1 ampułkostrzykawkę anakinry na dobę** we wszystkich wskazaniach (co eliminuje konieczność wskazywania dokładnej średniej dawki oraz średniej masy ciała pacjentów).”

Cenę anakinry przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ (patrz. rozdz. 6.1. niniejszego opracowania).

Przybliżone koszty przedstawia poniższa tabela.

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88)

Tabela 8. Przybliżone koszty refundacji: oszacowania Agencji

Liczba pacjentów	Koszty obliczone na podstawie cen z Obwieszczenia MZ	
	UCZ [PLN]	CHB [PLN]
Koszty terapii miesięcznej ^A		
1	3 732,51	3 919,12
4	14 930,05	15 676,50
10	37 325,12	39 191,25
Koszty terapii rocznej		
1	44 790,14	47 029,49
4	179 160,58	188 117,98
10	447 901,44	470 294,95

^A jako miesiąc przyjęto 30,4 dnia.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, miesięczny koszt terapii 1 pacjenta anakinrą może wynieść 3,9 tys. PLN (CHB), a populacji docelowej od 15,7 tys. do 39,2 tys. PLN (CHB).

W horyzoncie rocznym koszt terapii populacji docelowej może wynieść od 47,0 tys. do 188,1 tys. PLN (CHB).

Należy mieć jednak na uwadze, że powyższe oszacowania cechują się niepewnością w związku z brakiem dokładnych danych o dawkowaniu anakinry w ocenianych wskazaniach.

W ocenie jednego z ekspertów ankietowanych przez Agencję "finansowanie leczenia wg rozszerzonego programu B.86 z pewnością będzie niższe w porównaniu z kosztami leczenia szpitalnego epizodów choroby oraz ich powikłań" (dr n. med. Małgorzata Pac – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie immunologii klinicznej).

7. Źródła

Publikacje skuteczności klinicznej

Garg 2019	Garg S, et al., Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: a retrospective case review, <i>Rheumatol Adv Pract.</i> 2019; 3(1): rkz004.
Goldbach-Mansky 2006	Goldbach-Mansky R, et al., Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 β Inhibition, <i>N Engl J Med.</i> 2006 August 10; 355(6): 581–592.
Gomez-Garcia 2018	Gomez-Garcia F, et al., Scoping Review on Use of Drugs Targeting Interleukin 1 Pathway in DIRA and DITRA, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> (2018) 8:539–556.
Harrison 2016	Harrison SR, et al., Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology, <i>JCI Insight.</i> 2016 May 5; 1(6): e86336.

Pozostałe publikacje

AWA OT.4350.16.2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4350.16.2016 leku 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). Data ukończenia: 16 września 2016 r.
ChPL Kineret	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.12.2019)
Kucharz 2019	Kucharz EJ, Grosicka A, Zespoły autozapalne (zespoły gorączek okresowych) https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1407_zespoly-autozapalne-zespoly-goraczek-okresowych (data dostępu: 10.12.2019)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88)
Termedia 2018	Kostecka A, Choroby autozapalne u dzieci i dorosłych (22.02.2018) https://www.termedia.pl/reumatologia/Choroby-autozapalne-u-dzieci-i-doroslych,29281.html (data dostępu: 10.12.2019)

8. Załączniki

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 06.11.2019 r.)

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
33	Search (((((((((((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) AND ((Periodic[Title/Abstract] OR Hereditary[Title/Abstract] OR Recurrent[Title/Abstract])) AND ((Inflammati*[Title/Abstract] OR "Inflammation"[Mesh])) OR (((autoinflammator*[Title/Abstract] OR auto-inflammator*[Title/Abstract])) AND (((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract])))) AND (((((((((((Inhibitor[Title/Abstract] OR blocker[Title/Abstract] OR antagonist[Title/Abstract])) AND ((Urine[Title/Abstract] OR Febrile[Title/Abstract] OR recombinant[Title/Abstract])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract])))) OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR Antril[Title/Abstract] OR Kineret[Title/Abstract] OR Anakinra[Title/Abstract])) Filters: published in the last 5 years; Humans	143
32	Search (((((((((((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) AND ((Periodic[Title/Abstract] OR Hereditary[Title/Abstract] OR Recurrent[Title/Abstract])) AND ((Inflammati*[Title/Abstract] OR "Inflammation"[Mesh])) OR (((autoinflammator*[Title/Abstract] OR auto-inflammator*[Title/Abstract])) AND (((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract])))) AND (((((((((((Inhibitor[Title/Abstract] OR blocker[Title/Abstract] OR antagonist[Title/Abstract])) AND ((Urine[Title/Abstract] OR Febrile[Title/Abstract] OR recombinant[Title/Abstract])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract])))) OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR Antril[Title/Abstract] OR Kineret[Title/Abstract] OR Anakinra[Title/Abstract])) Filters: Humans	330
31	Search (((((((((((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) AND ((Periodic[Title/Abstract] OR Hereditary[Title/Abstract] OR Recurrent[Title/Abstract])) AND ((Inflammati*[Title/Abstract] OR "Inflammation"[Mesh])) OR (((autoinflammator*[Title/Abstract] OR auto-inflammator*[Title/Abstract])) AND (((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract])))) AND (((((((((((Inhibitor[Title/Abstract] OR blocker[Title/Abstract] OR antagonist[Title/Abstract])) AND ((Urine[Title/Abstract] OR Febrile[Title/Abstract] OR recombinant[Title/Abstract])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract])))) OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR Antril[Title/Abstract] OR Kineret[Title/Abstract] OR Anakinra[Title/Abstract]))	387
30	Search (((((((((((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) AND ((Periodic[Title/Abstract] OR Hereditary[Title/Abstract] OR Recurrent[Title/Abstract])) AND ((Inflammati*[Title/Abstract] OR "Inflammation"[Mesh])) OR (((autoinflammator*[Title/Abstract] OR auto-inflammator*[Title/Abstract])) AND (((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract]))))	1263
29	Search (((((((((((Inhibitor[Title/Abstract] OR blocker[Title/Abstract] OR antagonist[Title/Abstract])) AND ((Urine[Title/Abstract] OR Febrile[Title/Abstract] OR recombinant[Title/Abstract])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract])))) OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR Antril[Title/Abstract] OR Kineret[Title/Abstract] OR Anakinra[Title/Abstract]	6839
28	Search (((((Inh bitor[Title/Abstract] OR blocker[Title/Abstract] OR antagonist[Title/Abstract])) AND (((Urine[Title/Abstract] OR Febrile[Title/Abstract] OR recombinant[Title/Abstract])) AND (("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract]))))	1767
27	Search ("Interleukin-1"[Mesh] OR (((IL-1[Title/Abstract] OR IL1[Title/Abstract] OR IL 1[Title/Abstract])) OR (((interleukin 1[Title/Abstract] OR interleukin-1[Title/Abstract] OR interleukin1[Title/Abstract]))	84487
26	Search "Interleukin-1"[Mesh]	57383
25	Search (((((((((((diseas*[Title/Abstract] OR disorde*[Title/Abstract] OR syndrom*[Title/Abstract] OR Fever*[Title/Abstract])) AND ((Periodic[Title/Abstract] OR Hereditary[Title/Abstract] OR	21761

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
	Recurrent[Title/Abstract]) AND ((Inflammati* [Title/Abstract]) OR "Inflammation"[Mesh])) OR (((autoinflammator* [Title/Abstract]) OR auto-inflammator* [Title/Abstract]) AND (((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract])))) OR "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh]	
24	Search ("Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh:NoExp] OR (((((((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract]) AND (((Periodic[Title/Abstract]) OR Hereditary[Title/Abstract]) OR Recurrent[Title/Abstract]) AND ((Inflammati* [Title/Abstract]) OR "Inflammation"[Mesh])))) OR (((autoinflammator* [Title/Abstract]) OR auto-inflammator* [Title/Abstract]) AND (((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract]))))	10044
23	Search (((((((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract]) AND (((Periodic[Title/Abstract]) OR Hereditary[Title/Abstract]) OR Recurrent[Title/Abstract]) OR "Inflammation"[Mesh])))) OR (((autoinflammator* [Title/Abstract]) OR auto-inflammator* [Title/Abstract]) AND (((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract])))	9946
22	Search (((((((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract]) AND (((Periodic[Title/Abstract]) OR Hereditary[Title/Abstract]) OR Recurrent[Title/Abstract]) AND ((Inflammati* [Title/Abstract]) OR "Inflammation"[Mesh]))))	7283
21	Search (Inflammati* [Title/Abstract]) OR "Inflammation"[Mesh]	647512
20	Search Inflammati* [Title/Abstract]	425187
19	Search "Inflammation"[Mesh]	320995
18	Search (((autoinflammator* [Title/Abstract]) OR auto-inflammator* [Title/Abstract]) AND (((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract]))	3241
17	Search ((Periodic[Title/Abstract]) OR Hereditary[Title/Abstract]) OR Recurrent[Title/Abstract]	411478
16	Search (autoinflammator* [Title/Abstract]) OR auto-inflammator* [Title/Abstract]	3336
15	Search (((diseas* [Title/Abstract]) OR disorde* [Title/Abstract]) OR syndrom* [Title/Abstract]) OR Fever* [Title/Abstract]	5239908
14	Search (((((Antril[Title/Abstract]) OR Kineret[Title/Abstract]) OR Anakinra[Title/Abstract]) OR (((((((IL-1[Title/Abstract]) OR IL1[Title/Abstract]) OR IL 1[Title/Abstract]) OR (((interleukin 1[Title/Abstract]) OR interleukin-1[Title/Abstract]) OR interleukin1[Title/Abstract])))) AND (((Inhibitor[Title/Abstract]) OR blocker[Title/Abstract]) OR antagonist[Title/Abstract]) AND (((Urine[Title/Abstract]) OR Febrile[Title/Abstract]) OR recombinant[Title/Abstract])))) OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]	6651
13	Search "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh:NoExp]	516
12	Search "Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh]	13249
11	Search (((((Antril[Title/Abstract]) OR Kineret[Title/Abstract]) OR Anakinra[Title/Abstract]) OR (((((((IL-1[Title/Abstract]) OR IL1[Title/Abstract]) OR IL 1[Title/Abstract]) OR (((interleukin 1[Title/Abstract]) OR interleukin-1[Title/Abstract]) OR interleukin1[Title/Abstract])))) AND (((Inhibitor[Title/Abstract]) OR blocker[Title/Abstract]) OR antagonist[Title/Abstract]) AND (((Urine[Title/Abstract]) OR Febrile[Title/Abstract]) OR recombinant[Title/Abstract]))))	2993
10	Search (((((((IL-1[Title/Abstract]) OR IL1[Title/Abstract]) OR IL 1[Title/Abstract]) OR (((interleukin 1[Title/Abstract]) OR interleukin-1[Title/Abstract]) OR interleukin1[Title/Abstract])))) AND (((Inhibitor[Title/Abstract]) OR blocker[Title/Abstract]) OR antagonist[Title/Abstract]) AND (((Urine[Title/Abstract]) OR Febrile[Title/Abstract]) OR recombinant[Title/Abstract]))	1573
9	Search ((Urine[Title/Abstract]) OR Febrile[Title/Abstract]) OR recombinant[Title/Abstract]	544452
8	Search ((Inhibitor[Title/Abstract]) OR blocker[Title/Abstract]) OR antagonist[Title/Abstract]	829251
7	Search (((((IL-1[Title/Abstract]) OR IL1[Title/Abstract]) OR IL 1[Title/Abstract]) OR (((interleukin 1[Title/Abstract]) OR interleukin-1[Title/Abstract]) OR interleukin1[Title/Abstract]))	54780
6	Search ((interleukin 1[Title/Abstract]) OR interleukin-1[Title/Abstract]) OR interleukin1[Title/Abstract]	32058
5	Search ((IL-1[Title/Abstract]) OR IL1[Title/Abstract]) OR IL 1[Title/Abstract]	39576
4	Search Anakinra[Title/Abstract]	1611
3	Search Kineret[Title/Abstract]	82
2	Search Antril[Title/Abstract]	2
1	Search "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]	4963

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 06.11.2019 r.)

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
1	exp anakinra/	1967
2	anakinra.ab,kw,ti.	3503
3	Kineret.ab,kw,ti.	173
4	Anril.ab,kw,ti.	1
5	IL-1.ab,kw,ti.	40610
6	IL1.ab,kw,ti.	4060
7	interleukin-1.ab,kw,ti.	31461
8	interleukin1.ab,kw,ti.	145
9	5 or 6 or 7 or 8	61036
10	Inhibitor.ab,kw,ti.	771995
11	blocker.ab,kw,ti.	81372
12	antagonist.ab,kw,ti.	253194
13	10 or 11 or 12	1045505
14	Urine.ab,kw,ti.	243545
15	Febrile.ab,kw,ti.	48959
16	recombinant.ab,kw,ti.	331950
17	14 or 15 or 16	619823
18	exp autoinflammatory disease/	11304
19	"diseas*".ab,kw,ti.	4643230
20	"disorde*".ab,kw,ti.	1391924
21	"syndrom*".ab,kw,ti.	1157801
22	"Fever*".ab,kw,ti.	199110
23	19 or 20 or 21 or 22	6314828
24	"autoinflammator*".ab,kw,ti.	5550
25	"auto-inflammator*".ab,kw,ti.	1274
26	24 or 25	6624
27	23 and 26	6496
28	Periodic.ab,kw,ti.	65269
29	Hereditary.ab,kw,ti.	85290
30	Recurrent.ab,kw,ti.	365250
31	28 or 29 or 30	507753
32	exp inflammation/	2822330
33	"Inflammati*".ab,kw,ti.	626093
34	32 or 33	2991969
35	23 and 31 and 34	62327
36	27 or 35	65883
37	exp interleukin 1/	60801
38	9 or 37	93688
39	13 and 17 and 38	1983
40	2 or 3 or 4 or 39	5162
41	1 or 40	6013
42	27 or 36	65883

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
43	18 or 42	70549
44	38 and 43	2817
45	41 and 44	956
46	limit 45 to human	911
47	limit 46 to yr="2014 -Current"	586

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 06.11.2019 r.)

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	264
2	(anakinra):ti,ab,kw OR (Kineret):ti,ab,kw OR (Antril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	314
3	MeSH descriptor: [Interleukin-1] explode all trees	871
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)	15720
5	#3 OR #4	15884
6	(Inhibitor):ti,ab,kw OR (blocker):ti,ab,kw OR (antagonist):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	125134
7	(Urine):ti,ab,kw OR (Febrile):ti,ab,kw OR (recombinant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64724
8	#7 AND #6 AND #5	407
9	#1 OR #2 OR #8	749
10	MeSH descriptor: [Hereditary Autoinflammatory Diseases] explode all trees	170
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)	549005
12	(autoinflammator*):ti,ab,kw OR (auto-inflammator*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	112
13	#11 AND #12	111
14	(Periodic):ti,ab,kw OR (Hereditary):ti,ab,kw OR (Recurrent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	283689
15	MeSH descriptor: [Inflammation] explode all trees	9952
16	(Inflammati*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36642
17	#15 OR #16	41527
18	#14 AND #17 AND #11	5013
19	#18 OR #13	5107
20	#19 OR #10	5257
21	#20 AND #9	44